FACULTE MIXTE de MEDECINE et de PHARMACIE de LYON

Année 1963 — N° ~~120~~ 135

Contribution à l'étude du diabète rénal

(à propos de 16 cas observés dans un service de médecine générale)

THESE

PRESENTEE A LA

FACULTE MIXTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

et soutenue publiquement le 26 Juin 1963

pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

PAR

Louis BAUDIN

né le 14 Avril 1936 à GENEVE (Suisse)

Service d'Edition de l'Amicale
de Médecine
8, avenue Rockfeller
Lyon

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41550014_0027

FACULTE MIXTE de MEDECINE et de PHARMACIE de LYON
Année 1963 — N° 120

Contribution à l'étude du diabète rénal

(à propos de 16 cas observés dans un service de médecine générale)

THESE

PRESENTEE A LA

FACULTE MIXTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

et soutenue publiquement le 26 Juin 1963

pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

PAR

Louis BAUDIN

né le 14 Avril 1936 à GENEVE (Suisse)

Service d'Edition de l'Amicale
de Médecine
8, avenue Rockfeller
Lyon

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

FACULTE MIXTE DE MEDECINE
ET DE PHARMACIE DE LYON
-!-!-!-!-!-!-!-!-!-

P E R S O N N E L D E L A F A C U L T E

-=-

M.J. LEPINE : Doyen honoraire
membre de l'Institut

M. H. HERMANN : Doyen
Correspondant de l'Institut

MM. M. LEVRAT, Assesseur
L. REVOL, Assesseur

Professeurs HONORAIRES

MM. COLLET, GUIART, PATEL, LEPINE, TRILLAT, MOURIQUAND, MAZEL, GARIN, GATE, MARTIN, GABRIELLE, SANTY, DUCLOS, GUILLEMINET.

PROFESSEURS

MM.	H.HERMANN	Physiologie A
	CIBERT	Clinique Urologique
	PONTHUS (détaché à Beyrouth)	Physique Biologique
	DECHAUME	Clinique N-Psychiatriq.Hyg. Mentale
	ROCHET	Thérapeutiq. Chirurg. Chir.Opératoire
	CHAMBON	Chimie Organique et Toxicologie
	WERTHEIMER	Clinique Chirurgicale B
	PAUPERT-RAVAULT	Clinique médicale B
	FROMENT	Cl. et Prophylaxie cardio-vasculaires
	CROIZAT	Clinique médicale C
	ENSELME	Chimie Biologie et Médicale
	MALLET-GUY	Clinique chirurgicale A
	REVOL	Pharmacie Galénique et M. Médicales
	POLLOSSON	Clinique gynécologique
	PIGEAU	Clinique Obstrétricale
	BOURRET	Médecine du travail
	LEVRAT	Clinique Médicale A
	SOHIER	Hygiène et action sanitaire sociale
	BERNHEIM	Cl. Médicale Infantile
	JOURDAN	Biologie Médicale et Pharmacodynamie
	NETIEN	Botanique et Cryptogamie
	BERTRAND	Clinique chirurgicale C
	BADINAND	Chimie Analytique Pharmaceutique
	DREVON	Pharmacie Chimique et Pharmacologie
	ROCHE	Médecine légale et déontologie
	COUDERT	Parasitologie et pathologie exotiq.
	MOUNIER-KUHN	Cl. d'O.R.L. et d'audio-phonologie
	PAUFIQUE	Clinique Ophtalmologique
	THIERS	Cl. Dermatologie-Syphilig.-Allerg.
	BRUN	Clinique de Pneumo-Phtisiologie
	CREYSSEL	Clinique traumatologique des Membres
	DARGENT	Clinique carcinologique

MM. GUICHARD	Anatbmie Pathologique
GIRARD Paul	Pathologie Générale et Expérimentale
LATARJET	Anatomie
PECEYLON	Pathologie Chirurgicale
GIRARD Marcel	Thérapeutique
VACHON	Pathologie Médicale
GALY	Physio Pathologie des voies respiratoires
PAPILLON	Radiologie
JEUNE	Clinique des maladies infectieuses
GONIN	Hydrol. Thérap. Clim.&Ecologie Sociale
MONNET	Bactériologie
BANSSILLON	Physiologie et Pathologie Obstétricale
CHATONNET	Physiologie B
GUINET	Clinique endocrinologique
TRILLAT	Clinique de Chirurgie Orthopédique
FREIDEL	Clinique Stomatologique
MARION Joseph	Cl. de Chirurgie et d'Orthopédie infantiles
DORCHE	Matière Mcale. et législation Pharmaceutiq.
X...	Histologie et Embryologie.

PROFESSEURS à TITRE PERSONNEL

BERGER	Physique nucléaire appliquée à la médecine
BERTOYE	Bactériologie
CIER Jean-François	Physiologie
MANSUY	Chirurgie Générale

PROFESSEURS EN SURNOMBRE

SARROUY	Pédiatrie et puériculture
LACROIX	Climatologie
GOINARD	Thérapeutique Chirurgicale
LIARAS	Propédeutique Chirurgicale
COLLET	Chimie Pharmaceutique

PROFESSEURS SANS CHAIRE

ROMAN	Parasitologie
CIER André	Pharm. chimique et pharmacologie
PERROT	Chimie organique et Toxicologie
DUMONT	Histologie et Embryologie
FEROLDI	Anatomie Pathologique
MORET	Physique Biologique

MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

LECUIRE	Neuro-Chirurgie
REVOL Louis	Médecine Générale
CREYSSEL Roger	Chimie Biologique
THIVOLET	Hygiène
GARIN	Parasitologie
TOLOT	Médecine du Travail
PINET	Electro-Radiologie
DESPIERRES	Médecine Générale

MAITRES DE CONFERENCES AGREGES (Suite)

MM.	ODDOUX	Botanique et cryptogamie
	De SOLLIERS	Chimie Analytique
	LEJEUNE	Médecine générale et Thérapeutique
	REBOUILLAT	Chirurgie Générale
	BUFFARD	Electro-Radiologie
	NAUSSAC	Maladies Infectieuses
	ROMAGNY	Pédiatrie
	De MOURGUES F.	Stomatologie
	DUROUX	Anatomie
	BOUCHET	Anatomie
	BRETTE	Thérapeutique
	TOMMASI	Anatomie Pathologique
	RIFFAT	Hygiène
	JOUVET	Pathologie Expérimentale
	FAVRE-GILLY	Hématologie
	GIROD	Histologie et Embryologie
	MALLEIN	Chimie Analytique
	GRAS	Chimie Biologique
	PEYRIN	Physique Biologique
	VIALLIER-RAYNARD	Bactériologie
	FAUCON	Biologie Médicale et Pharmacodynamie
	FLANDROIS	Physiologie

AGREGES en EXERCICE

PONT	Médecine Générale
VIGNON	Médecine Générale
PLAUCHU	Médecine Générale
TRAEGER	Médecine Générale
DEVIC	Médecine Générale
GARDE	Médecine Générale
PERRIN André	Médecine Générale
LARBRE	Médecine Générale
MORNEX	Médecine Générale
NORMAND	Médecine Générale
FRIES	Médecine Générale
LAMBERT	Médecine Générale
NOEL Gilbert	Médecine Générale
ROBERT	Médecine Générale
MARION Pierre	Chirurgie Générale
MICHAUD	Chirurgie Générale
JAUBERT de BEAUJEU	Chirurgie Générale
SAUTOT	Chirurgie Générale
GUILLEMIN	Chirurgie Générale

AGREGES EN EXERCICE (Suite)

MM. De MOURGUES Georges	Chirugie générale
FRANCILLON	Chirurgie générale
SAUBIER	Chirurgie générale
MARET	Chirurgie générale
DESCOTES	Chirurgie générale
MICHOULIER	Chirurgie générale
BURTHIAULT	Obstétrique
DUMONT Martial	Obstétrique
GARMIER	Obstétrique
GIGNOUX	Oto-rhino-laryngologie
GAILLARD	Oto-rhino-laryngologie
FRANCOIS	Pédiatrie et puériculture
BETHNOD	Pédiatrie et puériculture
COLOMB	Dermatologie
COLIN	Médecine légale
GUYOTAT	Neuro-Psychiatrie
SCHOTT	Neuro-Psychiatrie
BONAMOUR	Ophtalmologie
HUGONNIER	Ophtalmologie
DURAND	Urologie
CHASSARD	Electro-Radiologie
ALLEGRE	Neuro-chirurgie
FAYSSE	Orthopédie
SCHNEPP	Orthopédie
KALB	Pneumo-phtisiologie
DUMAS	Stomatologie

EXAMINATEURS DE LA THESE :

MM. CROIZAT
REVOL Louis
PONT Maurice
PLAUCHU Marcel

A MA MERE,

A MON PERE,

A MA SOEUR ET MON BEAU-FRERE,

A MON FRERE,

A MONSIEUR LE DOCTEUR ET A MADAME GEORGES CHARLEUX,

A MONSIEUR LE DOCTEUR ET MADAME PIERRE CHARLEUX,

A MONSIEUR LE DOCTEUR ET MADAME JACQUES CHARLEUX,

" ceux qui acceuillaient le jeune étudiant "

A NOTRE PRESIDENT DE THESE

Monsieur le PROFESSEUR CROIZAT

PROFESSEUR de CLINIQUE MEDICALE;

Durant le semestre d'externat que nous avons passé dans son service, nous avons admiré ses qualités professionnelles s'exprimant en magnifiques leçons de cliniques au chevet du malade.

Mais nous avons été aussi frappé par sa bonté qui fait de lui "un Patron".

Nous le prions d'accepter nos remerciements pour l'honneur qu'il nous fait en président notre thèse.

A U X M E M B R E S D E N O T R E J U R Y

AU PROFESSEUR AGREGE : LOUIS REVOL

Il fut pour nous pendant un semestre, l'exemple de la recherche inlassable.

Qu'il veuille bien accepter nos hommages respectueux.

AU PROFESSEUR AGREGE : MARCEL PLAUCHU

Il a bien voulu nous confier le sujet de cette thèse. Il a été notre "Patron" pendant un semestre d'externat, nous enseignant inlassablement la "bonne clinique" et l'amour du malade.

Qu'il veuille bien trouver ici l'expression de notre sincère reconnaissance et de notre respectueuse admiration.

AU PROFESSEUR AGREGE : MAURICE PONT

Il fut notre premier "Maître, celui de notre premier semestre d'externat. Sa constante bienveillance pour le débutant nous est un agréable souvenir.

Qu'il veuille bien accepter nos hommages respectueux.

A NOS MAITRES DANS LES HOPITAUX
MONSIEUR LE PROFESSEUR B R U N
MONSIEUR LE PROFESSEUR P E Y C E L O N
MONSIEUR LE PROFESSEUR P O L O S S O N

A MONSIEUR LOIRE Interne des Hôpitaux

dont la gentillesse secourable nous soutint dans l'élaboration de ce travail.

Qu'il trouve ici nos remerciements.

- A MES A M I S.

CONTRIBUTION A L'ETUDE du DIABETE LENALE

(A propos de 16 cas observés
dans un service de
Médecine Générale)

INTRODUCTION

Le diabète rénal est une affection rare, bénigne, de pathogénie encore discutée. Malgré sa rareté, il nous a été donné d'examiner les dossiers de I6 cas de diabète rénal, portant sur 15 années de diabétologie (et contrastant avec les 653 diabètiques vrais enregistrés dans le même service du Docteur PLAUCHU).

Nous nous efforcerons dans ce travail de préciser les idées actuelles concernant cette "infirmité" : le démembrement du syndrome, les diverses pathogénies invoquées et surtout le problème du pronostic et du devenir des diabètiques rénaux, ceci de façon pratique et selon les examens accessibles aux cliniciens.

Car disons tout de suite que si les épreuves biologiques complexes (TMG, étude du seuil d'apparition de la glycosurie) sont très intéressantes pour l'étude de la pathogénie du diabète rénal, il ne nous semble pas que leur pratique soit souhaitable en clinique, les renseignements qu'elles apportent sur la conduite à tenir n'ont pas de commune mesure avec les difficultés techniques et le surcroit de travail imposé au personnel infirmier et laborantin, pas plus qu'avec l'inconfort du malade qui ne comprend pas la nécessité d'examens longs, onéreux et pénibles pour une affection qu'on s'obstine à lui présenter comme bénigne, voir négligeable.

Nous donnerons à titre documentaire le protocole de réalisation du TmG et de la mesure du seuil d'élimination. Au demeurant la pratique d'examens biologiques simples fournit des renseignements suffisants pour adopter une ligne de conduite thérapeutique.

DEFINITION

Le diabète rénal se caractérise par la présence dans les urines de quantités mesurables de glucose en dépit d'une glycémie normale, glycosurie nette, constante ou intermittente survenant en l'absence de toute affection rénale. La réalité du syndrome tient à ce que le sujet qui ne présente pas de trouble de la fonction glycorégulatrice, il est rare que la glycémie s'élève à plus de I.60 gramme par litre qu'elle que soit la quantité d'hydrates de carbone ingérés : il n'y a donc jamais de glycosurie (car le seuil rénal nous le verrons est voisin de I.60 gramme par litre.).

D'où un grand nombre de synonymes : glycosurie sans hyperglycémie, glycosurie rénale, glycosurie normoglycémique, glycosurie négligeable, diabète innocens, qui insistent soit sur la pathogénie, soit sur le pronostic du syndrome.

HISTORIQUE

Il est classique de citer CLAUDE BERNARD qui le premier détermina en I877 le chiffre de la glycémie à partir duquel la glycosurie se manifeste. Glycosurie qu'il fixait à 3 grammes par litre. VON MEHRING fait figure de précurseur en I886 lorsqu'il décrit la glycosurie provoquée chez le chien normoglycémique par la Phloridzine.

Il faut attendre I896 pour avoir la première description du syndrome chez l'homme par KLEMPERER qui crée le terme de diabète rénal. Puis les observations se multiplient avec LEPINE, DEBOVE ; et après une période où NOORDEN, BERGMARCK, AMBARD nient la réalité du syndrome, celui-ci est définitivement admis par LABBE en I926, année où MARIANO CASTEX en fait une étude historique très documentée.

Les travaux modernes sur la physiologie du NEPHRON, dont RICHARDS fut le promoteur, apportent des lumières sur la pathogénie, de même que l'étude du TmG par SMITH.

Les théories actuelles dont les promoteurs sont essentiellement GOVAERTS et REUBI se complètent plus qu'elles ne s'opposent tandis qu'on assiste à un démembrement du syndrome basé sur les connaissances plus précises de la physiopathologie rénale.

-=-=-=-=-=-

E T I O L O G I E D U D I A B E T E
R E N A L

-:-:-:

Pour FOLIN le diabète rénal est plus fréquent , il l'a rencontré I fois sur mille étudiants.

Enfin REUBI admet une fréquence de 0.6 pour mille de la population.

Cette discordance s'explique par l'emploi de critères différents : JOSLIN exige la persistance du sucre dans les urines du matin : MARBLE n'admet que les cas ayant une courbe d'hyperglycémie provoquée normale.

Les deux sexes semblent également atteints ; mais comme le diabète rénal est décelé presque toujours chez des sujets en parfaite santé apparente, ce sont de vastes contrôles systématiques comme ceux que proposent les visites d'incorporation ou la médecine du travail, qui le dépistent. "C'est probablement pour cette raison écrit REUBI, que les cas examinés et publiés concernent presque toujours des hommes."

Dans la plupart des cas, la glycosurie est constatée entre 30 et 40 ans, mais cela dépend probablement du recrutement, écrit P. RAMBERT, cette période correspond à la période la plus active d'un sujet, celle qui est soumise aux visites de la médecine du travail, car la statistique de MARBLE abaisse l'âge de la découverte (50% de ces glycosuries rénales furent décelées avant IO ans).

On a publié des glycosuries rénales pures chez le nourisson, à 27 mois (GRENET), à 20 mois (GRAHAM), à 8 mois (GARRAHAN). L'éventail des âges de découverte, dans nos observations, s'étale de IO à 77 ans, avec un âge moyen autour de 3I.

II. - L'HERIDITE

L'anomalie qui se traduit par la glycosurie orthoglycémique, un seuil et un TmG abaissé à l'épreuve de GOVEARTS, (ou diabète rénal vrai) se présente comme

manifestement constitutionnelle et héréditaire. De nombreux auteurs ont signalé ce caractère, citons :

- BROWN et POLESHUCK : 4 cas de diabète rénal en 3 générations ;

- BRUGSCH et DRESEL : 13 cas sur 55 descendants d'unmême couple ;

- FALTA : 6 enfants sur 7 dans une même fratrie ;

- LEENDERS, en I952, rapporte l'histoire d'une famille dont 3 membres sur 6 (La mère, une fille, un fils) présentaient un diabète rénal.

Mais les études les plus importantes furent l'oeuvre d'auteurs scandinaves :

- URBAN HJARNE, en I927, fait une étude génétique approfondie, portant sur I99 individus, portant sur 3 générations d'une même famille. Il en conclut que la tare est purement rénale, qu'elle est héréditaire et qu'elle se transmet comme un caractère dominant dépendant d'un seul facteur. Un travail du Suédois KNUT MJARD portant sur plus de 400 sujets répartis sur les 7 générations d'une famille, montrait l'augmentation des cas de glycosurie d'une génération à l'autre.

Le problème de l'hérédité du diabète rénal pose celui de ses rapports avec le diabète sucré, problème qui fera l'objet d'un chapitre spécial. D'après HJARNE et c'est aussi l'opinion de HALST, il n'y a aucun rapport génétique entre le diabète rénal et diabète sucré. Contrairement au premier, le mode de transmission du second est habituellement récessif. Cependant de nombreux auteurs présentent des cas de relations familiales possibles entre les deux maladies : diabète sucré chez les ascendants de diabétiques rénaux (LABBE, GOVAERTS) ; présence des deux variétés de diabète dans la même génération (JOHNSON).

On verra dans un chapitre spécial ce qu'on peut penser de l'évolution possible du diabète rénal vers le diabète sucré.

III. - LES ANTECEDENTS

Des antécédents très divers ont été retenus au cours d'études déjà anciennes, et ont a invoqué le rôle possible des traumatismes, des troubles hépatiques discrets (LABBE), des angines fréquentes (LABBE), d'une toxémie intestinale (MARIANO CASTEX), d'une néphrite. En réalité ces antécédents sont à considérer de deux façons :

- ou bien il s'agit d'un diabète rénal constitutionnel et la glycosurie jusque là ignorée, est constatée à l'occasion d'une de ces maladies intercurrentes, et ces maladies ne semblent jouer aucun rôle étiologique.

- ou bien, et ceci avait été préssenti par FANCONI, avant la mise au point de l'épreuve de GOVAERTS, qui distinguait déjà un diabète orthoglycémique héréditaire d'un diabète orthoglycémique "néphrosique", impliquant des altérations rénales; ou bien donc nous avons a faire avec un "pseudo diabète rénal", secondaire.

Ce diabète rénal secondaire est observé dans 25% des cas, et c'est surtout chez des hypertendus qu'il a été étudié; REUBI admet que le pseudo diabète rénal provient d'une lésion organique du rein (du type nephrosclérose, mise en évidence par les troubles des clearances du thiosulfate et du PAH).

Est-ce que l'on doit retenir les antécédents morbides signalés ci-dessus comme intervenant dans le pseudo diabète rénal ?

GOETH et MASON trouvent 20% de glycosurie orthoglycémique chez les intoxiqués par le plomb et ils décrivent des inclusions intranucléaires de plomb dans l'épithelium tubulaire. Cependant, REUBI distingue bien dans une classification qu'il donne, le pseudo diabète rénal

(Type B) où la glycosurie est le seul trouble fonctionnel rénal décelable, des glycosuries secondaires à une atteinte organique du parenchyme -(glomerulonephrite, pyelonephrite, crush-syndrome et nephropathie toxique, dont aux sels de plomb.).

Ceci représente un problème frontière difficile entre diabète rénal et néphrite. KLEMPERER, LEWIS dans les néphrites chroniques; BOURGEOIS, MOIRAUD et GIRAUD, dans les néphrites aigües; PASTEUR-VALLERY-RADOT et MILLIEZ dans les anuries à perfringens, signalent des glycosuries. Mais dans ces cas, les lésions rénales sont évidentes.

Plus particulier est le cas des glycosuries des femmes enceintes (FRANK, LABBE, SUREAU, et LAUDAT). Il est certain qu'un certain nombre de ces glycosuries correspondent à un abaissement du seuil rénal et rentrent dans le cadre du pseudo diabète rénal (seul le seuil est abaissé).

FALTA a observé de telles glycosuries dans le Basedow.

En fait, un certain nombre de ces cas rentrent plutôt dans le cadre des états paradiabètiques, ce que confirme la courbe d'hyperglycémie provoquée.

On peut résumer en pensant que le diabète rénal est une affection rare ; que dans le cas du diabète rénal vrai, il s'agit d'une affection constitutionnelle et héréditaire, se transmettant comme un caractère autosomique dominant, indifférente aux antécédents proposés plus haut ; que dans le cas du pseudo diabète rénal, il s'agit d'une affection survenant chez des sujets dont le rein présente une anomalie, laquelle porterait sur le glomérule, et dans l'étiologie de laquelle les antécédents proposés plus haut, ont un rôle mal déterminé encore.

P H Y S I O P A T H O L O G I E
D U D I A B E T E R E N A L

-=-=-=-=-=-=-=-=-=-=-=-=-=-=-=-

I) LE MECANISME D'ELIMINATION DU GLUCOSE PAR LE REIN HUMAIN

a) - Premières tentatives d'explication :

Une historique n'est jamais inutile, surtout quand c'est celui des démarches de l'esprit. On ne peut que reprendre à propos de l'élimination du glucose par le rein ; la conférence de GOVAERTS à la Faculté de Médecine de Lyon, en I953:

" La connaissance d'un phénomène physiologique, - disait il, passe nécessairement par trois étapes; la première est la constation du fait, la seconde, l'établissement des lois qui le conditionnent, la troisième, l'analyse de son mécanis -me. Ces trois étapes sont très nettement marquées en ce qui concerne l'élimination du glucose par le rein".

La constation du fait est ancienne. Le goût su - cré des urines des diabètiques avait été découvert par THOMAS WILLIS en I678. En I775 ,le"Physicien"londonien DOBSON reconnut que les diabètiques excrétaient une matière sucrée qui était présente dans le sang .

La deuxième étape,celle de le définition des lois régissant la glycosurie fut abordée par Claude BERNARD en I877 dans ses"Leçons sur la glycogénie animale". Cet auteur montra en effet que l'excrétion du glucose par le rein ne se produit qu'à partir du moment où le sucre sanguin excède un certain taux que l'on désigna plus tard du nom de"SEUIL". Cette première loi établie, on pouvait se demander si le seuil était déterminé par le taux du sucre sanguin, ou bien s'il dépendait de la fonction rénale .

En I889 VON MEHRING observa que l'injection à l'animal de Phloridzine (ou mieux, Phloridzoside) entraîne l'apparition d'une glycosurie persistant plusieurs jours alors, que la glycémie demeure inchangée. Cette substance agissait donc en abaissant le seuil. Toutefois, la connaissance insuffisante de la physiologie rénale empêchait de comprendre quels phénomènes conditionnaient le seuil. En effet, et jusqu'aux expériences directes de RICHARDS en I924, deux théories s'opposaient depuis la moitié du XIX° siècle :

- En I842, BOWMAN accordait aux cellules du tube urinifère un rôle de sécrétion des principes trouvés dans l'urine, tandis que le corpuscule de MALPIGHI fournissait de l'eau pour dissoudre et entraîner les produits urinaires.

- à l'opposé LUDWIG en I844, considéra les glomerules comme des appareils de filtration laissant passer un ultrafiltrat et c'était la réabsorption de l'eau et de certains sels au travers du tube contourné qui entrainait la concentration de cet ultrafiltrat.

En I874 HEIDENHAIN, modifia la théorie de BOWMAN en soutenant que les glomérules sécrétaient de l'eau et des sels.

A la fin du XIX° siècle, on considérait en général que la fonction rénale était une sécrétion ; "Or, - dit GOVAERTS, - le phénomène secrétoire était par essence une fonction cellulaire mystérieuse et fort peu accessible à l'analyse expérimentale. On se représentait par conséquent, que le rein restait indifférent à l'égard du sucre sanguin aussi longtemps que celui-ci n'atteingnait pas le seuil. Lorsque cette valeur était dépassée, le stimulus de sécrétion devenait efficace, mais le phénomène secrétoire s'exerçait uniquement à l'égard de la portion supraliminaire du sucre sanguin".

En I9I0, AMBARD Avait cherché à définir les lois de l'excrétion rénale de l'urée. Il avait élaboré une formule

bien connue, permettant de calculer le débit d'urée par unité de temps, en fonction de l'urée sanguine et du volume urinaire. Etendant son raisonnement à l'excrétion rénale du glucose, AMBARD estimait que, - le travail du rein étant une sécrétion, - I° celle-ci n'intéressait que le glucose supraliminaire, 2° qu'il devait exister une relation entre la sécrétion de l'urée et celle du glucose, et que cette relation devait tenir compte du poids moléculaire de ces substances. Il proposait par conséquent une hypothèse où la formule traduisant l'excrétion du glucose supraliminaire devait être identique à celle de l'urée, en tenant compte du fait que le poids moléculaire du glucose était trois fois celui de l'urée. Tel que :

$$\frac{\text{Urée sanguine}}{\sqrt{\text{V- Débit urée}}} = \frac{\text{Concentration urée}}{25}$$

$$\frac{\text{Glycémie - Seuil}}{\sqrt{\text{Débit Glucose}}} = \frac{\text{Concentra. Glucose}}{75}$$

Dans ces deux formules, toutes les valeurs à l'exception du seuil, pouvaient être déterminées par l'analyse chimique. Or, puisque le phloridzoside à dose suffisante était capable de supprimer le seuil, la possibilité était offerte de vérifier si, dans ces conditions, la constante glycosécrétoire devenait identique à la constante uréosécrétoire.

Cette tentative expérimentale fut l'oeuvre de CHABANIER, en I9I9. Il mesura le débit du glucose sous l'action de doses relativement faibles de phloridzoside, I4 fois chez l'homme et 4 fois chez le chien. Le débit maximum prévu par l'hypothèse d'AMBARD fut atteint 2 fois chez l'homme et 2 fois chez le chien. Jamais il ne fut trouvé supérieur. CHABANIER conclut de ses expériences que dans les I0 cas où le débit prévu par l'hypothèse n'était pas atteint, la dose de phloridzside n'était sans doute pas assez forte ; que dans les 4 cas où la

concordance existait, l'action du phloridzoside avait totalement supprimé le seuil; et que ces observations démontraient le bien-fondé de l'hypothèse d'AMBARD. En réalité, CHABANIER se trompait. Si la dose de phoridzoside avait été plus forte, l'excrétion de glucose aurait dépassé les prévisions théoriques. Les cliniciens par ailleurs n'avaient jamais accepté la formule proposée par AMBARD (P.RAMBERT).

Enfin, dès I9I7, les travaux de CUSHNY basés sur l'aspect histologique des cellules des tubes contournés, annonçaient le renouveau de la théorie de LUDWIG et la fin de la théorie sécrétoire.

b) - Les méthodes directes d'exploration :

En I924, la physiologie du rein abordait la troisième étape de son développement. L'observation directe permettait d'étudier les mécanimes du fonctionnement rénal.

Au cours de recherches assidûment poursuivies entre I924 et I930et I924, RICHARDS WEARN, WALKERet d'autres Collaborateurs établirent directement les fonctions de filtration et de réabsorption du nephron. Adaptant la méthode de microdissection de CHAMBERS, ils extrayaient le liquide contenu dans la capsule de BOWMAN du rein de grenouille et du necture ; l'expérience vérifia le rôle de filtration pure attribué au glomérule et plus particulièrement pour ce qui concerne le glucose, son identique concentration dans le filtrat glomérulaire et dans le plasma. Comme par ailleurs le glucose n'est jamais excrété par les reins aglomérulaires, sa pénétration dans le nephron des amphibiens par filtration glomérulaire pure est évidente.

Ces expériences de microdissection et de microponction poursuivies, amenèrent à contrôler tout

aussiddirectement le rôle de réabsorption qui est celui du tube contourné. Dans le rein de grenouille, la portion proximale du tube contourné soustrait au filtrat glomérulaire la totalité du glucose qu'il contient. RICHARDS et ses collaborateurs déposèrent les conclusions suivantes :

- I° - Le glucose pénètre dans le néphron, uniquement par filtration glomérulaire,

- 2° - La concentration du glucose dans l'ultrafiltrat glomérulaire est la même que dans le plasma,

- 3° - Le glucose filtré par le glomérule est réabsorbé par les cellules du tube proximal,

- 4° - Le phloridzoside n'empêche pas la filtration glomérulaire du glucose, mais il entrave sa réabsorption et à dose suffisante, la supprime totalement.

Restait à établir la comportement du rein de mammifère à l'égard du glucose. Chez les mammifères la récolte et l'analyse du contenu des capsules glomérulaires et des tubuli rénaux s'est avéré beaucoup plus difficile. Cependant en I94I WALKER, BOTT, OLIVER & MACDOVELL ont réussi à recueillir et à analyser le contenu des tubes proximaux et distaux chez le cobaye et chez le rat et même, chez le cobaye uniquement, quelques échantillons d'ultrafiltrat glomérulaire. Les résultats de ces expériences ont montré que le liquide glomérulaire renferme des substances réductrices au même taux que dans le plasma. Ces substances sont résorbées par les cellules du tube proximal, cette résorption est entravée par le phloridzoside. "Ces techniques, - dit GOVAERTS, - témoigent d'une ingéniosité et d'une minutie admirables. Elles nous indiquent que le mécanisme d'excrétion du glucose doit être fondamentalement le même chez l'homme que chez l'amphibien". Toutefois, pour apprécier quantitativement le phénomène, il fallut recourir à des procédés indirects s'appuyant sur des analyses portant sur le sang et sur l'urine recueillis simultanément.

Les recherches de MAYRS, de REHBERG, de RICHARDS & HOMER SMITH ont établi qu'il est possible de mesurer la filtration glomérulaire en observant l'excrétion de substances répondant aux conditions suivantes :

- I° - pénétrer dans le néphron uniquement par filtration glomérulaire,
- 2° - n'être pas combinées aux protéines plasmatiques, de manière à "ultrafiltrer" librement et à se trouver dans le liquide glomérulaire au même taux que dans le plasma.
- 3° - n'être pas du tout réabsorbés par les tubuli.

Ces substances diverses ont un comportement identique, injectées simultanément, elles présentent un rapport identique entre leur concentration urinaire et leur concentration sanguine. Ce rapport est appelé "index de concentration".

Si l'on pose :

F = nombre de CC d'urine glomérulaire filtrée en UNE MINUTE, ou filtration glomérulaire,

P = concentration plamastique en milligrammes par CC de la substance ci-dessus décrite,

V = nombre de CC d'urine excrétée en UNE MINUTE,

U = concentration urinaire de la substance en mg par CC d'urine finie.

On voit que :

$$F \times P = U \times V$$

Ou encore : que la filtration glomérulaire,

$$F = \frac{V \times U}{P}$$

V, U, P, sont tous accessibles à l'analyse quantitative.

Parmi ces substances ni sécrétées, ni réabsorbées, citons : l'inuline, le mannitol, l'hyposulfite de soude,et, chez le chien seulement, la créatinine.

Prenons un exemple, celui de REHBERG : supposons un chien chez lequel le taux de créatine plasmatique (P) égale 0,0I mg par CC, ce chien excrétant une urine renfermant 0,30 mg de créatinine par CC (U). Nous disons que, dans cette urine, la concentration de la créatinine est 30 fois supérieure à celle du plasma, ou encore, que l'index de concentration de la créatinine égale 30. Si, à ce moment, le volume urinaire (V) est égal à 2 CC par minute, le débit urinaire de la créatinine est égal à 60 fois la quantité de créatinine contenu dans I CC de plasma. Le travail du rein a donc eu pour effet " de débarrasser" les 60 CC de plasma de la créatinine qu'ils contiennent en une minute. Ou encore : on peut traduire ce fait d'après les termes de VAN SLYKE, en disant que cette épuration, cette "clearance" de la créatinine, s'exprime par le coefficient 60.

Enfin, puisque nous avons admis que la concentration de la créatinine est identique dans le sang et dans l'ultrafiltrat glomérulaire, chaque CC de filtrat glomérulaire contient 0,0I mg de créatinine. Et, puisque l'excrétion par minute atteint 60 fois cette quantité, c'est que le volume filtré pa r les glomérules est 60 CC par minute.

En résumé :

- la "clearance" de l'inuline, du mannitol, de l'hyposulfite de soude et de la créatinine chez le chien, mesure la filtration glomérulaire
- cette clearance" s'exprime par le rapport :

$$\frac{\text{Débit urinaire}}{\text{Concentration sanguine}}$$

ou encore :

$$\frac{U \times V}{P}$$

Ce rapport reste constant chez un animal déterminé lorsqu'on augmente le taux sanguin de la substance considérée. Il peut être représenté par conséquent sur un graphique : "Débit/Concentration sanguine", par une droite de type : y = ax", dont l'inclinaison représente la valeur de la filtration (figure I).

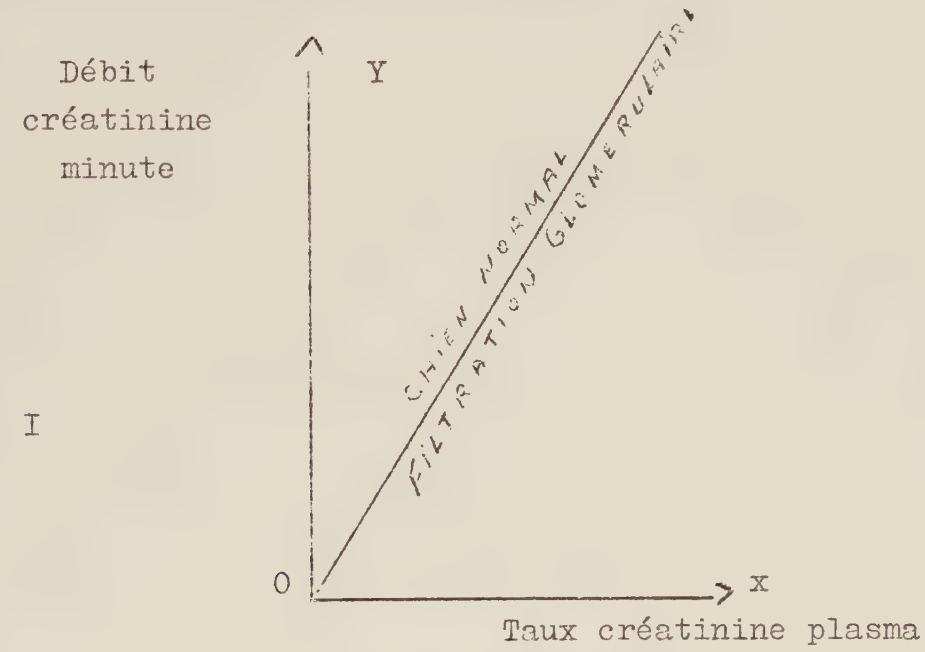


Fig. I

La filtration glomérulaire étant ainsi devenue une valeur déterminable, l'étape suivante consista dans le fait d'examiner si, chez le chien, le comportement du rein vis-à-vis du glucose était identique à celui que RICHARDS observa chez les amphibiens.

c) - Excrétion du glucose chez le chien phloridziné:

En I925, STARLING & VERNEY, utilisant une préparation coeur-poumon-rein, bloquèrent la réabsorption tubulaire par l'acide cyanhydrique : l'urine obtenue contenait alors du glucose au même taux que dans le sang, et devenait semblable à un ultrafiltrat plasmatique. Cette expérience conduisit à penser que, chez le mammifère comme chez les amphibiens, le glucose se trouve dans l'ultrafiltrat glomérulaire à la même concentration que le

plasma.

Restait à établir si également chez le chien le glucose pénétrait dans le néphron exclusivement par filtration, et si le phloridzoside avait pour effet de supprimer totalement la réabsorption du glucose ; ou encore, si le glucose se comporterait comme la créatinine après l'administration d'une dose suffisante de phloridzoside.

POULSSON, en I930, parvenait au résultat prévu. Ainsi des arguments indirects prouvaient que, chez le chien comme chez l'amphibien, le glucose pénètre dansle néphron exclusivement par filtration glomérulaire ; que sa concentration dans l'ultrafiltrat est identique à sa concentration plamastique ; que sa réabsorption est totalement abolie par le phloridzoside.

La loi de l'excrétion du glucose chez le chien phloridziné se formule par conséquent :

Glucose excrété = glucose plasmatique x filtration glomérulaire.

On a déjà vu qu'en I94I, WALKER, BOTT, OLIVER & MAC DOVELL reprenant sur le mammifère les travaux directs de RICHARDS, devaient vérifier les résultats de POULSSON.

d) - <u>Excrétion du glucose lorsque la glycémie est très élevée</u> :

En I934, GOVAERTS et CAMBIER avaient essayé de reconnaître les lois de l'excrétion du glucose, empiriquement , chez des diabètiques. Ils reconnurent que, chez le même individu, l'excrétion du glucose varie avec la glycémie et avec la filtration glomérulaire.

Mais, c'est SHANNON & FISHER en I938, qui établirent l'expression mathématique exacte de cette relation, en étudiant l'excrétion de la créatinine et du glucose

chez des chiens dont la glycémie est portée à des taux très élevés par injection de sérum glucosé hypertonique (glycémie portée à 5 à I0 grammes par litres) Ils constatèrent que dans ces circonstances exceptionnelles, d'hyperglycémie, la différence entre le glucose filtré et le glucose éliminé resteconstante, telle que :

Glucose filtré - glucose excrété = Constante.

Sur un graphique " Débit/Taux sanguin", le glucose filtré est représenté, tout comme la créatinine, par une droite passant par l'origine et dont la pente correspond à la filtration glomérulaire ; le glucose excrété par une droite inférieure à la première et qui lui est parallèle. La différence de hauteur entre ces droites, c'est-à-dire entre le glucose filtré et le glucose excrété exprime par conséquent la valeur du glucose réabsorbé, et l'on voit qu'à fortes glycémies cette valeur reste constante quel que soit le taux auquel on élève le glucose sanguin. Cette valeur de la réabsorption maximale est désignée par SMITH par le symbole T m G ("Tubular maximal capacity of reabsorption for Glucose").

(Figure n° 2)

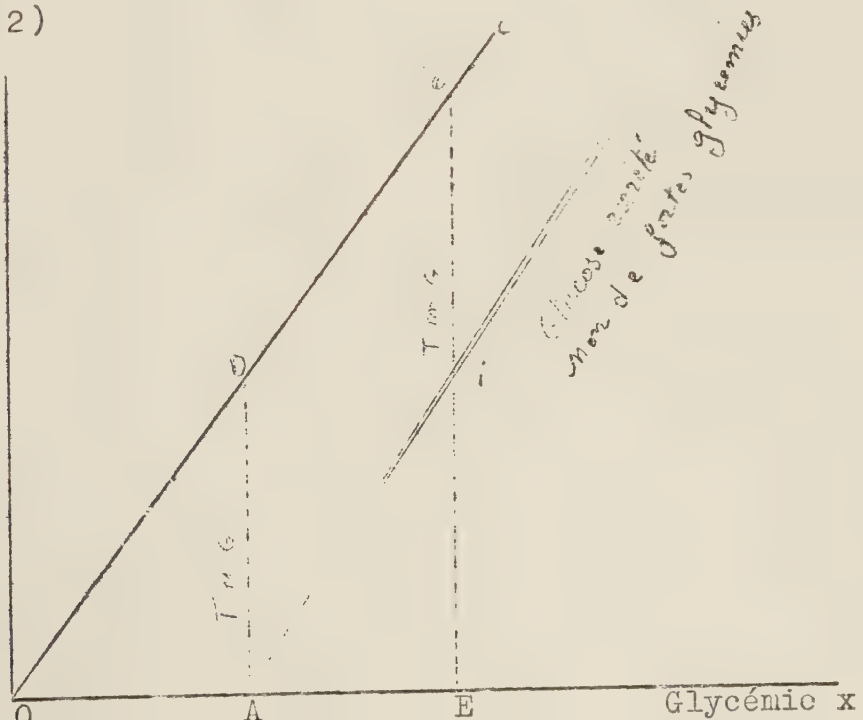


Fig. N° 2

Si l'on extrapole juqu'aux abcisses la droite du glucose excrété, on obtient un taux de glycémie A, en dessous duquel l'excrétion serait nulle, et que l'on peut appeler "le seuil extrapolé" de SHANNON & FISHER.
On voit d'après ce schéma que, pour une glycémie E, la quantité de glucose filtré est égale à :

O E x F = E C
(F désignant la filtration glomérulaire)

Or, E C = E I + I C, et I C = A D = Tmg, puisque O C et A B sont parallèles.
Donn au taux sanguin E le rein réabsorbe I C = T m G et excrète E I soit E C - T m G.

Ainsi, la loi exprimant l'excrétion du glucose d'après les observations de SHANNON et FISHER est la suivante :

a) - Glucose filtré = glucose sanguin x F
b) - Glucose excrété = glucose filtré - T m G
c) - T m G = seuil x F
(ou A D = O A (seuil extrapolé) x F)

La proposition b) devient donc :

- glucose excrété = glucose filtré - (seuil x F)
- glucose excrété = (glycémie x F) - (seuil x F)
- glucose excrété = (glycémie - seuil) x F

On pensait d'après le schéma ci-dessus, que la glycosurie reste nulle aussi longtemps que la glycémie demeure inféricure à O A , qu'elle apparaît brusquement sitôt que ce seuil est dépassé ; qu'à partir de ce moment, tout le glucose supraliminaire est excrété sans réabsorption.

En I939, GOVAERTS & MULLER, étudiant l'excrétion du glucose et de la créatinine, chez les chiens pancréatectomisés reconnaissent que les lois de SHANNON & FISHER sont exactes pour des glycémies très élevées et font observer " que la signification de cette loi en ce qui concerne

le mécanisme de l'excrétion du glucose pouvait être exprimé autrement qu'en fonction du pouvoir global de réabsorption T m G. En effet, si un rein, ayant une filtration F réabsorbe T m G à partir de tout le filtrat, cela signifie qu'à partir de chaque CC de filtrat, il réabsorbe $\frac{TmG}{F}$

Or, si l'on considère que T m G = seuil x F,

$$\frac{T\ m\ G}{F} = \text{Seuil.}$$

Le seuil extrapolé de SHANNON & FISHER est susceptible d'être défini de 2 manières qui le font apparaître avec la même valeur numérique, comme une fraction de la glycémie, ou comme une fraction du taux du glucose dans l'ultrafiltrat glomérulaire.

Dans le sang, le seuil est la portion de la glycémie qui n'intervient pas dans l'excrétion du glucose, parceque chaque fois que le rein la soustrait - du sang, il la lui restitue ensuite. Dans l'ultrafiltrat, le seuil est la quantité maximale de glucose qui est soustraite de chaque CC de filtrat et qui assure la saturation du pouvoir de réabsorption des tubuli. Ces observations signifient qu'il existe une similitude fondamentale entre le mécanisme de l'excrétion du glucose chez le chien phloridziné et chez le chien normal, dont la glycémie est maintenue très élevée. Chez l'animal phloridziné, le pouvoir de réabsopption est bloqué par la phloridzine ; en conséquence, la totalité du glucose filtré est éliminée ; chez le chien fortement hyperglycémique, une certaine partie du glucose filtré sature la réabsorption, le reste est éliminé. La quantité de glucose nécessaire pour assurer la saturation est globalement considérée le T m G de SMITH ; et, exprimée par CC de filtrat, c'est le seuil extrapolé de SHANNON & FISHER.

e) - Excrétion du glucose quand on élève progressivement la glycémie :

Les lois de l'excrétion du glucose quand la glycémie est très élevée sont donc parfaitement définies ; mais elles ne s'appliquent qu'à des valeurs de la glycémie qui ne sont presque jamais réalisées en pathologie humaine. Il convient par conséquent d'examiner quelle est chez l'homme l'allure de la glycosurie dans la région des hyperglycémies modérées. (Figure 3).

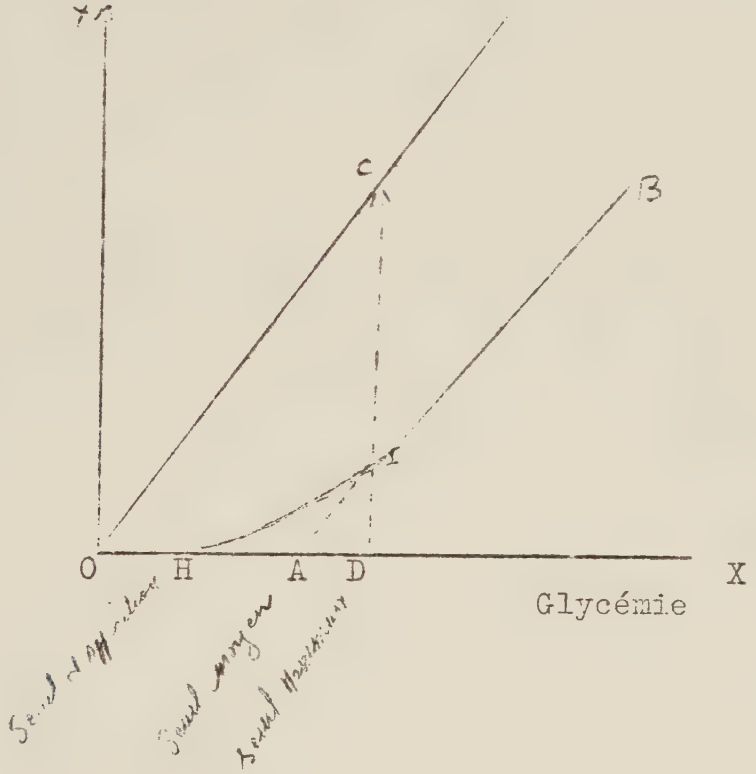


Fig. 3

Si l'on observe chez l'Homme les variations du glucose excrété pendant qu'on élève progressivement la glycémie, on constate que la relation " glucose excrété/ glycémie", s'exprime par une ligne qui présente 3 portions très différentes (Figure n° 3).

- la première suit les abcisses et correspond à une excrétion nulle ;
- la deuxième est une courbe d'allure hyperbolique H I
- La troisième est la droite de SHANNON & FISHER, correspondant aux glycémies très élevées.

Le point H est le seuil d'apparition du glucose : c'est la glycémie pour laquelle un peu de sucre commence à apparaître dans l'urine lorsque la glycémie s'élève progressivement. A ce moment, la capacité de réabsorption des tubuli est loin d'être saturée. En effet, si nous nous reportons au schéma n° 3, la valeur de la réabsorption étant l'espace entre la ligne O C et la ligne H I B, on voit qu'entre la glycémie H et la glycémie D, (seuil maximum), la quantité globale de glucose réabsorbé ne cesse de croître jusqu'à ce qu'elle ait atteint son maximum C I, qui va désormais rester constant et qui est le T m G de SMITH.

f) - L'inégalité fonctionnelle des néphrons :

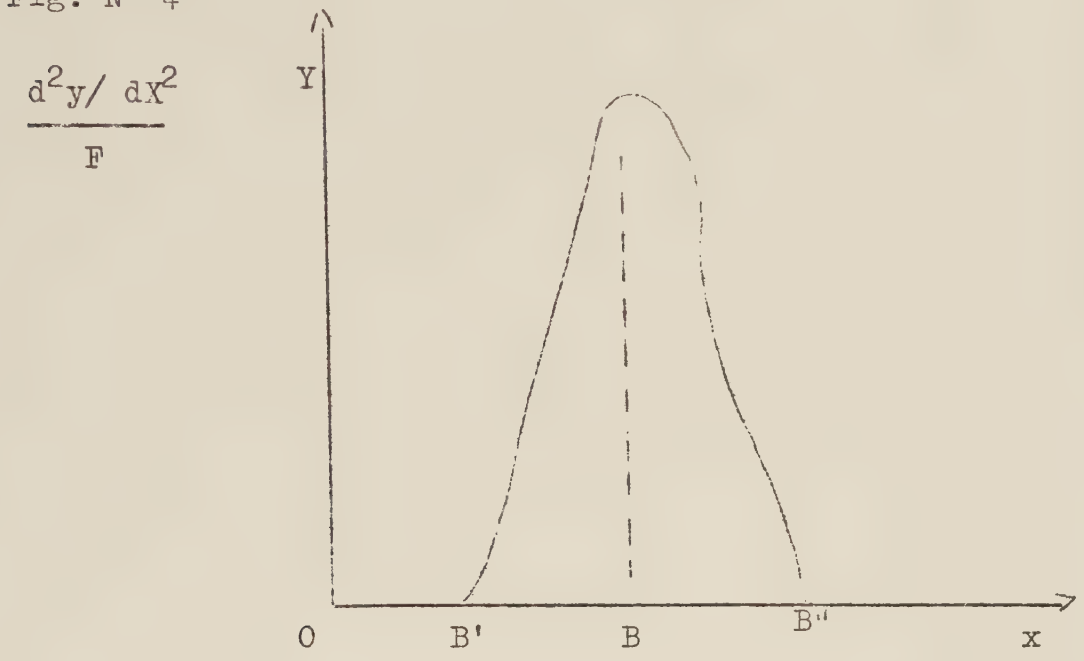
En 1943, SMITH admet qu'il est impossible d'interpréter l'aspect hyperbolique de H I (Schéma n° 3), si la réabsorption est d'emblée maximale. Au contraire tout s'explique aisément si l'on suppose que la capacité de réabsorption se sature d'une manière progressive. Il est évident que la capacité globale de réabsorption est la somme de la capacité fonctionnelle des néphrons pris individuellement. Si tous les néphrons avaient la même capacité réabsorbante à l'égard du glucose, cette capacité se trouverait saturée à une glycémie déterminée et au même moment pour chacun d'eux (cela correspondrait au "seuil extrapolé"). Puisqu'il n'en est rien et que la saturation est progressive c'est que les néphrons ont des capacités de réabsorption inégales.

"Cela n'a rien de surprenant, dit GOVAERTS, puisque la structure des divers néphrons (notamment la proportion entre les dimensions des glomérules et la longueur du tube.) est manifestement variable. Il existe donc des néphrons qui, en ce qui concerne leur capacité de réabsorption du glucose, sont faible et d'autres qui sont forts".

Cette conception va s'avérer féconde.

D'une part il est possible comme l'ont fait SMITH, puis REUPI, d'évaluer par le calcul la capacité de réabsorption de chaque néphron, et de construire ainsi des courbes de répartition de fréquence du pouvoir réabsorbant des tubuli :

Fig. N° 4



En effet si l'on admet que chaque néphron reçoit une égale fraction du flux glomérulaire, la dérivée dy/dx (y étant de débit glucose-minute, x étant la glycémie) divisée par la filtration glomérulaire F indique le pourcentage de néphrons saturés, selon la formule :

$$\frac{dy / dx}{F} \quad X\ 100$$

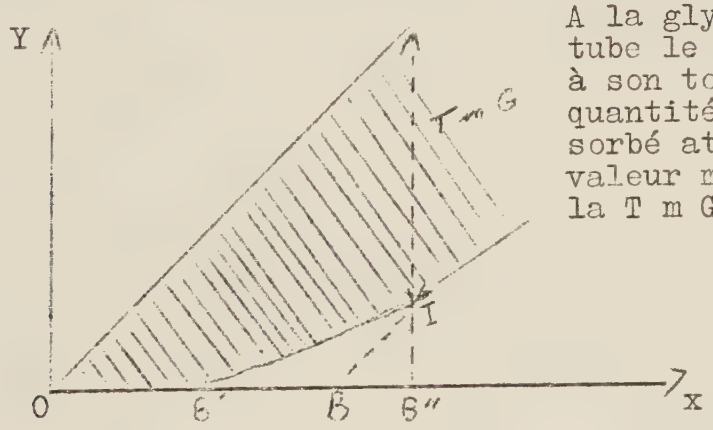
De même la dérivée seconde d2 y / dx 2, divisée par la filtration indique (en pourcentage du nombre total de néphrons), combien de néphrons supplémentaires sont saturés pour une augmentation quelconque du taux de glucose sanguin. On obtient aussi pour la dérivée seconde une courbe en cloche qui dans un cas idéal serait

une courbe de GAUSS. Une telle courbe reflète la dispersion de l'activité tubulaire : nous y trouvons trois points caractèristiques B', B et B". (Fig. N° 4).

D'autre part, si nous reprenons le schéma exprimant l'excrétion réelle du glucose en fonction de la glycémie, nous y retrouvons les trois points caractèristiques B' , B et B" et dans le même ordre (Fig N° 5). Tant que la glycémie demeure inférieure à B',l'urine ne contient pas de sucre , chaque néphron le réabsorbant intégralement à pa rtir de la fraction du flux glomérulaire qu'il reçoit.

A la glycémie B', les tubes les plus faibles sont saturés : la glycosurie apparaît, mais le pouvoir rénal global de réabsorption n'est pas encore saturé. En effet, lorsque le taux de glucose sanguin augmente progressivement de B' à B", la quantité de sucre réabsorbé augmente également : à chaque progression de l'hyperglycémie, de nouveaux néphrons sont saturés.

Fig. 5



A la glycémie B", le tube le plus fort est, à son tour, saturé, la quantité de sucre réabsorbé atteint alors sa valeur maximale, qui est la T m G de SMITH

En gris, le sucre réabsorbé.

Ainsi, à la lueur de la théorie d'inégalité fonctionnelle des tubes contournés, les déductions mathématiques rejoignent la réalité ; les trois points caractéristiques B' B et B" répondent aux trois valeurs de la glycémie qui méritent le nom de "seuil" et que nous

reprenons pour nous résumer :

- I°) un seuil d'apparition de la glycosurie B' ou "seuil minimum de saturation" : glycémie pour laquelle les néphrons les plus faibles sont saturés,

- 2°) un seuil maximum de saturation B", glycémie pour laquelle la capacité de réabsorption des néphrons fonctionnellement les plus robustes est à son tour saturée,

- 3°) "un seuil moyen de saturation" B_m : il correspond au seuil extrapolé de SHANNON & FISHER. C'est un seuil théorique exprimant le taux de glucose sanguin pour lequel la capacité de réabsorption de tous les néphrons serait saturée si cette capacité était uniforme et égale à la moyenne statistique des capacités individuelles réelles ou, ce qui revient au même, au rapport :

$$\frac{\text{Somme des Capacités Individuelles}}{\text{Nombre de néphrons}}$$

Ce "seuil moyen" est d'un grand intérêt pratique :

- I°) Il représente la valeur qui doit être soustraite du glucose sanguin pour calculer l'excrétion du glucose par la formule de SHANNON & FISHER,

$$G \text{ excrété} = (G \text{ sanguin} - \text{seuil moyen}) \times F$$

- 2°) C'est également la quantité de glucose qui est absorbée à partir de chaque CC de filtrat glomérulaire lorsque la capacité des néphrons à réabsorber le glucose est complètement saturée,

- 3°) Il est aisément mesurable, puisqu'on peut déduire sa valeur de toutes les mesures de l'excrétion glucosée, il suffit que la filtration glomérulaire soit déterminée (au manitol, par exemple) ; que la glycémie soit suffisament élevée pour saturer complètement la capacité globale de réabsorption (T m G de SMITH).

- 4°) Enfin, il va permettre aux cliniciens d'apprécier, par un chiffre, la valeur globale des possibilités réabsorbantes des tubuli.

g) - La régulation endocrinienne de la réabsorption tubulaire du glucose :

La constatation fréquente d'une glycosurie pendant la grossesse ou au cours de traitements par l'ACTH ou la cortisone, a incité récemment de nombreux auteurs à rechercher si le seuil rénalduglucose et la T m G ne dépendaient pas de facteurs endocriniens :

I°) la Thyroxine élèverait le seuil et la T m G (EILER)

2°) Hormones cortico-surrénales et ACTH

En I947, RUSZNYAK avait prétendu que chez le chien l'injection d'un glucoside de désoxycorticostérone (Percortène hydrosoluble) élevait le seuil du glucose.

LAMBERT, répétant ces expériences chez l'homme a trouvé des résultats opposés. Le glucoside de désoxycorticostérone diminuait au contraire la réabsorption du glucose et ses effets étaient semblables à ceux d'une faible dose de phloridzoside, qui est aussi un glucoside. LAMBERT pense que ces propriétés du percortène sont liées au radical glucoside plutôt qu'à l'hormone elle-même.

En I949, CONN avait déclaré que l'ACTH diminuait la capacité de réabsorption du glucose par les tubuli. les mesures de LAMBERT, qui utilisait des injections d'ACTH à dose forte pendant de courtes périodes, ainsi que des traitements étalés sur plusieurs jours ne révèlèrent aucune modification de la T m G du seuil.

Enfin, d'autres résultats contradictoires :

- INGLE déclencha une glycosurie chez le rat normal par l'injection de 5 mg de cortisone,

- par ailleurs, CORCORAN a constaté la diminution de la T m G et de la filtration glomérulaire chez le chien surrénalectomisé : la T m G demeure basse, même si des perfusions de solutions saline restaurent la filtration glomérulaire à son taux normal, et de longs traitements par la désoxycorticostérone sont nécessaires pour normaliser la T m G.

3°) - l'Insuline :

FARBER et ses Collaborateurs ont examiné l'action de l'insuline chez 10 diabètiques à T m G normale et 4 sujets sains :

La T m G diminua chez 2 des individus normaux, ainsi que chez tous les diabètiques soumis au test. Chez plusieurs de ces derniers, l'excrétion urinaire du glucose augmenta, même après l'injection d'insuline, et ceci malgré la chute de la glycémie.

" Tous ces résultats fragmentaires et parfois contradictoires, - écrivent MM. CREYSSEL, BERTHARION & CAMELIN - interdisent pour le moment des conclusions formelles : au moins permettent-ils d'envisager d'éventuelles relations entre certaines glycosuries d'origine rénale et le métabolisme des hydrates de carbone". Ce que nous verrons dans le chapitre de pathogénie.

h) - La mesure de la filtration glomérulaire, de la T m G et du seuil en clinique humaine :

Ainsi précisées, les lois régissant le mécanisme de l'excrétion glucosée devaient s'avérer applicables à l'Homme, fournissant ainsi un moyen d'investigation de la réabsorption tubulaire du glucose dans les conditions normales et les conditions pathologiques. Mais, la mesure de la filtration glomérulaire, du seuil et de la T m G n'est possible que si la glycémie est portée à des taux

suffisament élevés. C'est l'épreuve de GOVAERTS :

"Chez le sujet à jeun, - écrit GOVAERTS, - on administre 50 grammes de glucose per os. Une demi-heure plus tard , on injecte par voie intraveineuse, en I5 à 20 minutes, une solution renfermant I00 à I20 grammes de glucose dans 400 CC d'eau. Cette injection élève le taux du glucose sanguin à environ 6 à 8 grammes par litre. 8 à I0 minutes après la fin de cette injection on prélève du sang veineux - ou mieux encore artériel et à ce moment la vessie est vidée et lavée. On récolte alors l'urine pendant 8 minutes et on répète 4 fois de suite suivant ce même rythme des récoltes d'urine encadrées de prises de sang. Les échantillons urinaires sont prélevés par sondage, chaque collecte est complétéé par un lavage vésical. Le glucose est dosé dans le plasma et dans l'urine par la méthode de SHAFFER, HARTMANN, SOMOGYL.

Il est facile alors de reporter sur un graphique "Débit/Concentration sanguine" les points correspondants au débit du glucose par rapport à la glycémie moyenne de chaque récolte. Cette glycémie moyenne est établie en notant l'allure de la glycémie décroissante en fonction du temps, et en tenant compte d'un temps d'espace mort qui, pour la diurèse profuse existant dans ces conditions expérimentales, peut être fixé à 2 minutes. On obtient ainsi, sur le graphique, 4 points qui se placent sur une ligne droite. Si leur position comporte des écarts, on calcule statistiquement, par la méthode des moindres carrés, la pente de la droite qui correspondrait le plus probablement à la moyenne des résultats expérimentaux. Cette droite étant tracée sur le graphique, sa pente correspond à celle de la filtration glomérulaire, et son extrapolation sur la ligne des abcisses indique la position du seuil de SHANNON & FISHER. Ainsi,

par une seule épreuve ne comportant pas d'autre manoeuvre qu'une injection intraveineuse de glucose, il est possible chez l'homme de déterminer la valeur de la filtration glomérulaire, et celle du seuil moyen du glucose".

Pour vérifier l'exactitude de l'épreuve, la filtration glomérulaire est également mesurée par l'hyposulfite de soude.

GOVAERTS, LAMBERT et Collaborateurs sur I7 malades atteints d'affections diverses à l'exclusion de malades rénales, obtiennent des chiffres moyens :

FILTRATION GLOMERULAIRE : mesurée par

- le thiosulfate : I07,3 CC par minute
- le glucose : I05,6 CC par minute

LA T m G : 250 mg par minute

LE SEUIL MOYEN : 2,3 grammes par litre

LE SEUIL D'APPARITION : I,70 gramme par litre.

En I950, REUBI reprenant le travail de GOVAERTS, obtient les résultats suivants : chez les sujets sains

- T m G : 300 mg par minute
- Seuil d'apparition : I,80 gramme par litre
- Seuil moyen de saturation : 2,44 grammes par litre

CORCORAN, FRIEDMANNaux USA, NIELSEN, EKEHORN confirment ces chiffres. Quand à SMITH, il donne comme valeur de la T m G :

- Chez l'Homme : 375
- Chez la Femme : 303

SMITH, de plus, démontra la constance de la T m G chez l'Homme dans une foule de conditions expérimentales.

En I95I, PITTS, THOMPSON et BARRETT confirment cette remarquable fixité de la T m G. Leurs

expériences portent sur des chiens dont la filtration glomérulaire est réduite à volonté par différents procédés : cathétérisme de l'artère rénale pour y réduire la pression sanguine, déshydratation par injections répétées de diurétiques mercuriels, etc.... Or, malgré des diminutions de la "clearance" de 50%, la T m G ne varie pas. Ce résultat est très important : il montre que le T m G mérite de prendre place parmi les grandes constantes physiologiques de l'organisme. Il réduit à néant l'objection de HANDLEY, pour qui l'administration intraveineuse de glucose ne détermine que la T m G "actuelle" du rein, au cours de l'épreuve, et ne permet pas d'en déduire sa capacité réelle de réabsorption glucosée. Bien plus, même en admettant que la "clearance" glomérulaire varie pendant l'épreuve, nous savons désormais que les valeurs du seuil et de la T m G seront cependant déterminées en toute sécurité. Du reste, GOVAERTS a remarqué la relative constance du flux glomérulaire au cours de chacun de ces tests.

"D'autres critiques ont été formulées, - ajoutent CREYSSEL, BERTHARION & CAMELIN, à l'égard d'une méthode qui aboutit à des résultats numériques par l'intermédiaire d'une construction máthématique. Nous allons écrivent-ils les analyser rapidement, et voir qu'il est possible par une technique appropriée de réduire la marge d'erreur et d'obtenir les chiffres avec une précision suffisante.

a) Lorsque la glycémie est par exemple à 5 grammes par litre, le chiffre d'excrétion glucosée-minute correspondant n'est qu'une moyenne : l'urine a été en effet collectée sur une période de plusieurs minutes (soit I0 minutes), si donc la concentration de cette urine en glucose est de 30 mg par CC, et si nous avons recueilli + I50 CC d'urine, nous disons par approximation qu'au

moment du prélèvement sanguin (effectué au milieu de la période),

La diurèse-minute était I50 CC/I0, ce qui donne un débit urinaire-minute de glucose de :

$$\frac{I50 \times 30}{I0} = 450 \text{ mg par minute}$$

Il est donc évident qu'il ne s'agit que d'une approximation, puisque l'on admet que la diurèse-minute et le débit glucosé sont restés constants pendant I0 minutes. Mais SMITH a montré que lorsque la glycémie augmente, l'élimination urinaire du glucose ne croît qu'après un certain intervalle de temps : cet effet "retard", ce temps de latence a été appelé par SMITH " l'espace mort" et évalué expérimentalement à I minute.

Il est donc possible d'augmenter la précision des résultats en tenant compte de cet espace mort : il suffit pour cela de construire un graphique représentant la marche de l'épreuve : les glycémies et les débits glucosé-minute en ordonnée, les minutes en abscisse. Une simple lecture avec décalage d'une minute entre la glycémie et le débit glucosé dans l'urine, permet la correction. C'est ce chiffre corrigé qui sera porté sur le schéma définitif, représentant l'excrétion glucosée.

Fig. N° 6

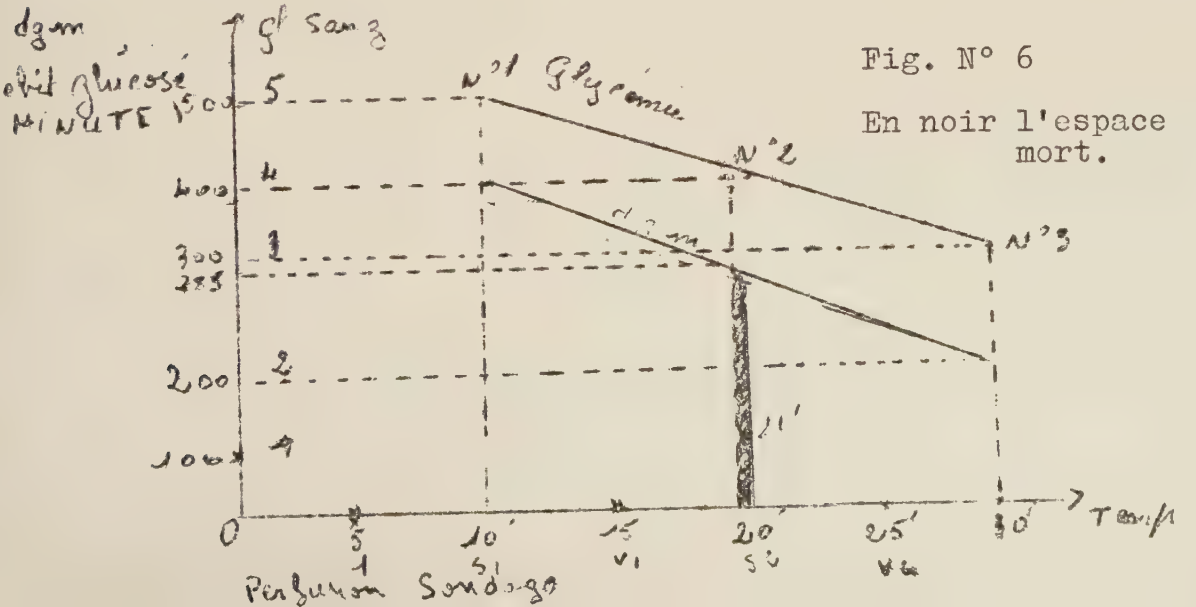


Fig. N° 6

En noir l'espace mort.

La glycémie n° 2 est 4 gr, le Dgm moyen de cette période est 300 Mg/minute. En tenant compte de "l'espace mort" (une minute), le Dmg moyen "corrigé" sera (2Ième minute): 285 mg/minute. Il est évident qu'il conviendra de répéter la même correction pour chaque période de clearance. Il est également possible d'étudier l'excrétion glucosée sur des périodes plus courtes (8 et même 6 minutes au lieu de IO). La marge d'erreur entre le Dgm moyen et le Dgm réel est donc ainsi réduite. Donc, il faut tenir compte de "l'espace mort" et étudier de courtes périodes.

b) Par sa longueur et sa relative complexité, l'épreuve est en elle-même une source d'erreurs multiples, du fait des prélèvements multiples de sang et d'urine. Seule une technique soigneuse permet d'éviter une addition de trop nombreuses inexactitudes qui aboutiraient à l'échec. En particulier, il faut insister sur le "minutage" rigoureux de toutes les opérations : prélèvements sanguins, récolte des urines, et sur l'importance du lavage vésical, sans lequel le glucose urinaire est incomplètement recueilli".

Cette complexité explique pourquoi les observations présentées dans cette thèse n'ont pas bénéficié de l'épreuve de GOVAERTS, réclamant un personnel spécialisé et nombreux.

c) Enfin, on a déjà vu que la méthode des "moindres carrés" permettait d'établir la pente probable correspondant à la moyenne des résultats expérimentaux.

CONCLUSION

Nous l'empruntons, comme beaucoup d'autres lignes, à GOVAERTS :

"Ces considérations n'auraient qu'un intérêt

académique s'il n'existait pas dans la pathologie humaine, un syndrome très singulier dépendant d'anomalies ayant un retentissement sur le seuil et sur la T m G. Il s'agit du DIABETE RENAL"

La notion précise de ces constantes va permettre d'entreprendre la classification des diverses variétés de diabète rénal.

II. ETUDE DES DIVERSES VARIETES DE DIABETE RENAL

Le diabète rénal se caractérise par deux particularités :

I°) l'élimination rénale du glucose pour des taux normaux de sucre sanguin,

2°) l'excrétion d'une quantité anormalement grande de glucose lorsqu'il existe de l'hyperglycémie.

" Cette définition, - écrit GOVAERTS, - que j'avais formulée avec P. CAMBIER dès I934, implique que le diabète rénal se caractérise à la fois par un niveau bas du seuil d'apparition et par un T m G anormalement bas."

D'un autre côté en I942 FRIEDMANN et Collaborateurs ont décrit sous le nom de diabète rénal la condition observée chez des patients chez qui le seuil d'apparition du glucose était anormalement bas, mais dont la capacité globale de réabsorption (T m G) était anormale.

Des faits analogues, ont été signalés par HAMBURGER & BARBIZET et plus récemment par REUBI. Ce dernier auteur établit une distinction entre deux formes de diabète rénal. La première est l'expression d'une anomalie constitutionnelle se caractérisant par un abaissement du seuil et du T m G. La seconde, vraisemblablement acquise et résultant peut-être de lésion rénale, serait caractérisée par un abaissement du seuil du glucose avec, d'autre part, un T m G normal lorsque la glycémie est portée à un taux très-élèvé. Cette particularité de fonctionnement pourrait d'après REUBI être appelée "pseudo-diabète rénal".

- T m G abaissé, c'est le diabète rénal vrai, ou "Type A" de REUBI,

- T m G normal (seul le seuil est abaissé), c'est le "pseudo-diabète rénal" ou type B" de REUBI.

Voilà ce qu'écrit REUBI :

"Cette différence est probablement l'expression d'une dualité pathologique. Dans le type B, on peut admettre un désaccord fonctionnel entre certains glomérules et leurs canalicules correspondants, dans le cadre d'une dispersion accrue de l'activité glomérulo-tubulaire. Le type A est probablement dû à une impuissance tubulaire à réabsorber des quantités adéquates de glucose et cette impuissance concerne au même titre toutes les unités fonctionnelles rénales. Les deux types présentent en outre quelques différences cliniques : le diabète rénal à T m G bas est plus fortement glycosurique que l'autre et semble aussi plus nettement héréditaire".

"Le pseudo-diabète rénal, - écrivent MM. BERNHEIM, R. FRANCOIS, Mme RUITTON UGLIENGO, - contrairement au diabète rénal vrai, survient chez des sujets dont le rein présente une anomalie organique, soit constitutionnelle, soit acquise. Tant du point de vue anatomique que de son retentissement plus ou moins électif sur l'excrétion du glucose, nous ne possédons actuellement aucune précision. Elle doit revêtir cependant un type particulier étant donné que la glycémie n'est pas un symptôme habituel des néphro-pathies chroniques. Jusqu'à présent, les malades étaient atteints de processus hypertensifs avec retentissement rénal".

Parmi les trois cas observés par REUBI, deux concernaient des hypertendus qui présentaient de la glycosurie intermittente surtout post-prandiale. Le seuil d'apparition était en dessous de la normale, respectivement à 253, 275, 304. Ces constatations ont permis à REUBI de définir ainsi les caractéristiques de ce pseudo diabète rénal.

abaissement du seuil minimum en général, cependant moins prononcé que dans le diabète rénal vrai, avec glycosurie souvent intermittente; les quantités de sucre perdues par l'organisme seraient donc moins considérables que dans les cas de diabète rénal vrai.

- T m G normale, ou à la limite inférieure de la normale, lorsque la glycémie est portée à un taux très élevé.

- Existence d'altérations rénales du type néphrosclérose dont les autres examens("Clearance" du thiosulfate et du P A H) révèlent l'existence.

Ces lésions sont quelques fois minimes et décelées uniquement par les procédés modernes d'exploration rénale, comme chez les trois malades observés par R.CREYSSEL, J.BERTHARION et A.CAMELIN, qui n'étaient pas d'ailleurs atteints d'hypertension artérielle.

Est-il possible de décrire des pseudo-diabètes rénaux sans substratum anatomique évident? Le problème ne semble pas résolu. Disons cependant que les observations rapportant de pareils faits sont relativement anciennes et qu'elles n'ont pastoujours été faites dans des conditions rigoureuses que l'on est en droit d'attendre aujourd'hui.

Dans l'état actuel de nos connaissances, on peut admettre que le pseudo-diabète rénal est bien la conséquence d'altérations anatomiques comme en témoignent les anomalies révélées par les tests de "Clearance". Les lésions paraissent porter essentiellement sur le glomérule; si elles ne retentissent pas sur la TmG, elles sont par contre à l'origine de l'abaissement du seuil et ceci en raison de l'augmentation de la filtration glomérulaire. Ce dernier point parait paradoxal. Il s'explique cependant par l'existence de néphrons dont l'activité glomérulaire s'écarte plus qu'il n'est habituel de celle de la moyenne des glomérules.

Si dans certains territoires, en effet, la circulation est réduite par l'atteinte des vaisseaux, dans d'autres plus nombreux, du fait d'un phénomène de vicariance, elle s'accroît en même temps que s'accentue la filtration glomérulaire. L'apport glomérulaire étant ainsi accru, la résorption tubulaire dans ces néphrons sera saturée pour un taux de glycémie plus faible que normalement, d'où abaissement du seuil d'apparition"....
Ou grossièrement, tout se passe comme si le flux était trop important pour l'activité tubulaire.

" En dehors des lésions glomérulaires il est probable qu'il existe aussi dans le pseudo-diabète rénal une atteinte des tubes contournés contribuant à l'abaissement isolé du seuil. Comme elle n'est que discrète, cette altération ne touche pas d'une manière globale les capacités de réabsorption; la T m G n'est donc pas modifiée ou parfois d'une manière insignifiante."
Il s'agit là d'une notion dont la réalité est difficile à établir. Elle est conforme cependant au résultat des études biologiques de REUBI qui ont confirmé l'existence dans ces reins pathologiques d'un mélange excessif de néphron hypo et hyper actifs avec prédominance des seconds devenus par compensation hypertrophiés.

Cet auteur a noté chez ses malades un élargissement excessif de la courbe de dispersion des néphrons. Se basant sur des observations très minutieuses, il a montré que l' activité tubulaire de réabsorption des néphrons, responsables de la glycosurie , y est jusqu'à 2,6 fois trop faible, mais qu'elle est compensée par d' autres néphrons hyperactifs.

Ainsi s'explique que la capacité de réabsorption des tubules soit en apparence non modifiée et la T m G normale, la seule anomalie du pseudo-diabète rénal étant l'abaissement du seuil d'apparition de la glycosurie.

Dans le diabète rénal vrai au contraire, il n'y aurait que des néphrons hypoactifs, la plupart des tubes ne réabsorbant que la moitié et certains le cinquième de la normale. C'est cette atteinte globale du système tubulaire qui explique l'abaissement de la T m G.

Un troisième type de diabète rénal a été récemment isolé par J. CHAPTAL, C. BEZENECH et R. JEAN chez une fillette de I5 ans suivie depuis l'âge de 9 ans pour glycosurie orthoglycémique.

Le comportement rénal du glucose de cette malade se caractériseit par les éléments suivants :

- seuil d'excrétion du glucose : modérément abaissé ; 146,35 mg-minute
- capacité maximum de réabsorption du sucre normal ; 438,5 mg-minute

Mais, poursuivant l'épreuve de charge en glucose, en maintenant une glycémie très-élevée, on vit la T m G s'effondrer rapidement, tombant en 40 minutes de 438 mg-minute à 4,3 mg-minute. Il s'agit là d'un fait certainement pathologique.

En effet, LAMBERT, provoquant expérimentalement une hyperglycémie élevée pendant 25 à I00 minutes chez des sujets normaux n'a pas retrouvé de modification importante de la T m G.

Reprenant cette expérimentation, SMITH a pu observer une fois seulement au bout de plusieurs heures, une baisse de la T m G de l'ordre de 40%. Ce chiffre est faible par rapport à celui-considérable, observé par les auteurs et qui doit être considéré comme franchement anormal.

Comme on le voit, cette observation n'entre ni dans le cadre du diabète rénal vrai,, ni dans celui du pseudo-diabète rénal. Tout se passe comme si la capacité

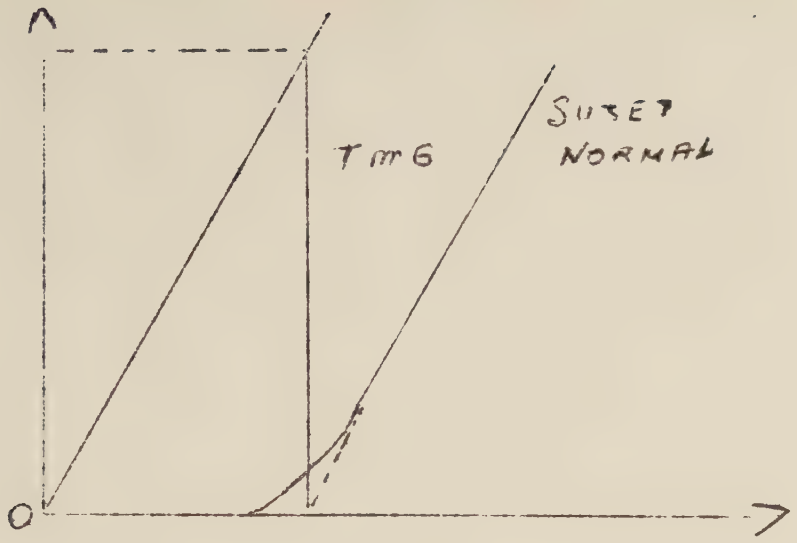
de réabsorption du glucose s'épuisait rapidement lorsque la quantité de glucose filtrée est élevée. La nature de cette anomalie, disent les auteurs, ne peut être actuellement précisée".

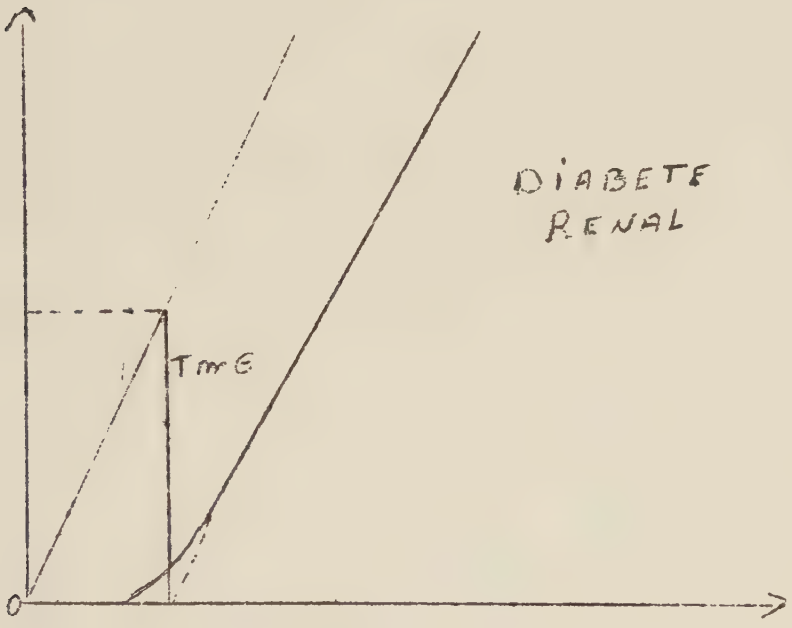
En conclusion, retenons 3 formes de diabète rénal :

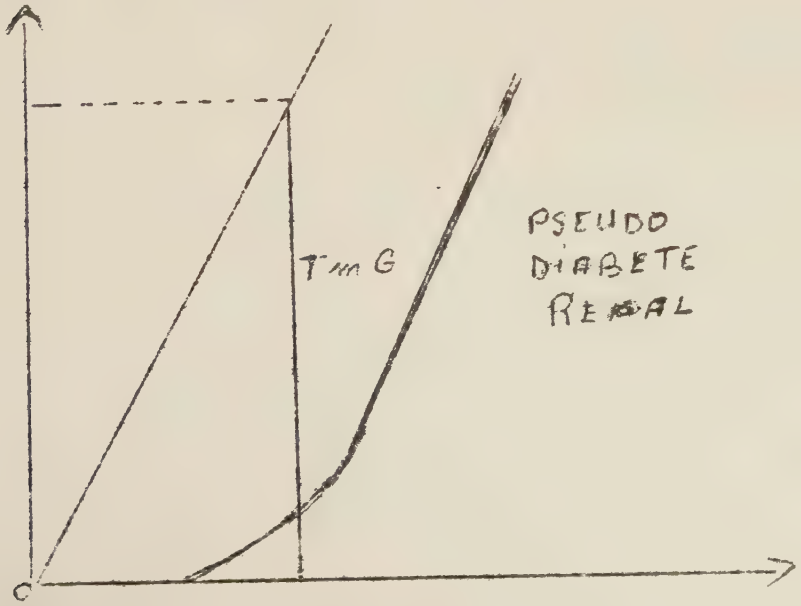
- Le diabète rénal vrai, avec seuil abaissé et T m G basse, c'est le "type A" de REUBI,

- Le pseudo-diabète rénal avec seuil d'apparition abaissé, mais T m G normale, c'est le "type B" de REUBI,

- Enfin, le cas de CHAPTAL et Collaborateurs, présentant un seuil abaissé et une T m G normale au début s'effondrant rapidement sans épreuve de charge de glucose.


TmG
SUJET
NORMAL
O


DIABETE
RENAL
TmG
O


TmG
PSEUDO
DIABETE
RENAL
O

PATHOGENIE DU DIABETE RENAL

Il est bien établi que le diabète rénal est lié à un trouble de la réabsorption du glucose au niveau du tube rénal. Quand à la nature intime de cette anomalie, deux théories s'affrontent pour l'expliquer,

- l'une de l'origine fonctionnelle, enzymatique ;
- l'autre du caractère organique du diabète rénal.

I. THEORIE ENZYMATIQUE

Avant d'envisager la pathogénie proprement dite de l'affection, voyons quels sont les faits actuellement admis :

a) Relations entre la réabsorption du glucose et les autres réabsorptions au niveau du tube contourné proximal :

"Il n'existe pas une spécificité étroite des phénomènes de réabsorption du glucose par rapport aux autres sucres, écrit LAGRUE.

Le Galactose, le Fructose et le Xylose sont tout aussi partiellement réabsorbés par le tube contourné proximal :

70% de la quantité filtrée pour le Fructose,
20% pour le Xylose.

Cependant, il ne semble pas exister de Tm, car lorsqu'on élève le taux plasmatique de ces sucres, le pourcentage réabsorbé reste le même. Il paraît y avoir une COMPETITION entre la réabsorption de ces différents sucres: si on élève la glycémie suffisamment pour obtenir une

glycosurie, la réabsorption du Xylose cesse complètement.

L'Administration de Phloridzine entraine une inhibition complète de la réabsorption du Galactose, du Fructose et du Xylose (TAGGART).

Si la réabsorption des anmino-acides apparaît indépendante de celle du Glucose, par contre il existe des phénonènes de compétition entre la réabsorption du Glucose et celle des Phosphates.

La Phloridzine augmente la réabsorption tubulaire des phosphates.

b) Mécanisme de la réabsorption du glucose :

La théorie de la Phosphorylation-déphosphorylation permet d'étudier un certain nombre de faits. Pour VERZAR, la réabsorption du Glucose est sous la dépendance de phénomènes enzymatiques. Le Glucose pénètre dans la cellule tubulaire par simple DIFFUSION. A l'intérieur de la cellule et en présence d'HEXOKINASE ALCALINE, suivant la réaction :

$$\text{Glucose} + \text{ATP} \xrightarrow[\text{Hexokinase}]{} \text{Glucose-6-Phosphate}$$

La diffusion du glucose vers l'intérieur de la cellule se poursuit puisque le glucose est transformé au fur et à mesure de son arrivée.

Le second temps est l'hydrolyse du Glucose -6-phosphate en présence de Phosphatase alcaline, suivant la réaction :

$$\text{Glucose-6-Phosphate} \xrightarrow[\text{Phosphatase}]{} \text{Glucose} + (PO4)$$

Cette réaction se produirait près du pôle basal de la cellule et libèrerait le Glucose en concentration suffisamment élevée pour assurer sa diffusion passive vers les liquides interstitiels péritubulaires.

La réabsorption du Glucose nécessiterait donc la présence simultanée de plusieurs éléments : Hexokinase, A T P, Phosphatase alcaline ; l'altération de l'un de ces facteurs suffirait à entrainer le diabète rénal.

Plusieurs arguments militent en faveur de cette théorie enzymatique :

- La présence d'Hexokinase a pu être démontrée dans le tissu rénal (comme dans les cellules de l'épithélium intestinal).

- La Phloridzine détermine un diabète rénal expérimental en inhibant la réabsorption du glucose par les cellules tubulaires. Or la Phloridzine inhibe la formation d' Hexose-6-Phosphate (coupe du rein KALCKAR), bloque les réactions oxydatives du cycle de Krebs permettant la régénération de l'ATP et surtout empêche l'action des Phosphatases alcalines (LUNDJGAARD).

- Les techniques de GOMORI ont permis de démontrer la présence de Phosphatase alcaline en quantité importante dans les cellules tubulaires proximales du tube contourné. Les rein des mammifères, de même que tous les reins glomérulaires, se sont ainsi révélés abondamment pourvus de Phosphatase, alors que les reins aglomérulaires qui ne peuvent éliminer le Glucose en contiennent très peu.

- En cas d'hyperglycémie, la quantité des phosphatases tubulaires augmente (MARSH) et, inversement, FANCONI, pouis STOWERS et DENT ont pu observer à l'autopsie de sujets ayant présenté un diabète rénal vrai, un ABAISSEMENT important du taux des phosphatases alcalines dans les cellules du tube proximal.

Enfin, si l'anomalie enzymatique responsable du diabète rénal vrai est habituellement congénital (LEEDERS), il arrive qu'une glycosurie rénale apparaisse transitoirement après une intoxication par le plomb,le mercure, le nitrate d'urane.

La glycosurie réalisée par ce dernier produit est rapportée par NICHOLSON et par MITHORAT à une destruction ou à une altération du système enzymatique tubulaire rénal, présidant à la réabsorption du glucose, par le corps toxique. Ce mécanisme pathogénique est possible, mais on doit noter que l'intoxication par les corps précités est susceptible d'aboutir par ailleurs à une néphrite avec des troubles plus ou moins importants de la fonction rénale.

- Il existe une différence importante entre la dose de phloridzine nécessaire pour obtenir la glycosurie et les concentrations IN VITRO capables d'inhiber la phosphorylatio-déphosphorylation ; ceci même en tenant compte d'une localisation PREFERENTIELLE de la phloridzine au niveau du tube rénal (TAGGART).

- Le "Turn-over" dans le rein du glucose-6-phosphate, étudié après administration de phosphates marqués, est extrèmement lent ; de plus il n'est pas modifié par des surcharges en glucose, ni lors de l'administration de phloridzine (DRATZ).

- La maladie de VON GIERKE s'accompagne d'une absence de glucose-6-phosphate dans les cellules du tube contourné proximal ; malgré cela il n'existe pas de glycosurie au cours de cette affection (CORI).

- Enfin il a pu être montré que le glucose NE PENETRE PAS FACILEMENT PAR DIFFUSION PASSIVE dans la cellule, alors que cette pénétration constitue le premier temps de la théorie de VERZAR.

Si le diabète rénal, continue LAGRUE, est donc indiscutablement lié à un trouble du transfert du glucose à travers les épitheliums du tube rénal et du tube intestinal, le mécanisme de ce trouble reste encore mal connu. Il s'agit en fait selon toute vraisemblance d'une altération d'un ou des processus enzymatiques commandant la réabsorption du glucose. Les faits cliniques conduisent à penser qu'il n'y a pas un mais PLUSIEURS types de diabète rénal.

Les cas où le diabète rénal s'associe à un trouble de la réabsorption des Phosphates ou des aminoacides ne sont en fait que des syndromes de FANCONI-DEBRE frustes. Or on sait que dans cette tubulopathie congénitale, il existe parfois une anomalie organique du tube contourné proximal, bien mise en évidence par les études de microdissection : LE SEGMENT INITIAL DE CE TUBE EST ATROPHIQUE, EN "COL DE CYGNE". Ceci conduit à examiner la deuxième théorie.

II. LA THEORIE ORGANIQUE

Ce sont évidemment les résultats fournis par des examens anatomopathologiques qui furent à l'origine de cette conception pathogénique du diabète rénal, développée surtout par G. MONASTERIO en 1954.

Cet auteur a pu suivre depuis 1937, 13 cas de diabète rénal. Il a pratiqué 4 fois une ponction-biopsie du rein, et chez ces 4 malades, il a décelé des altérations très spéciales, jamais observées dans d'autres néphropathies. Il s'agit d'une DILATATION DES TUBES CONTOURNES, intéressant des zones de dimensions variables mais localisées surtout à la substance corticale du rein. On voit à leur niveau des tubes ectasiques dont la lumière est bordée d'un épithelium aplati, revêtant parfois

une apparence endothéliale.

Ces tubes d'aspect pathologique sont étroitement contigus, généralement sans interposition des tubes normaux. Il n'existe aucune autre altération inflammatoire ou dénénérative du rein. Il s'agit, dit l'auteur, "de malformations qui se sont établies durant l'ORGANOGENESE, du type DYSPLASIQUE-HYPOPLASIQUE (dysplasique à l'égard de la morphologie structurelle des tubes, hypoplasique en ce qui concerne les éléments épithéliaux de la paroi tubulaire) à EVOLUTION DILATANTE. Cet état d'ectasie tubulaire, vraisemblablement congénital et certainement dysplasique, pourrait être comparé à d'autres états de malformation du type ectasique présentés par d'autres organes ayant des systèmes tubulaires."

Il faut ajouter que ces altérations sont variables en importance selon les tubes rénaux. Evidentes et étendues dans deux des cas cités par MONASTERIO, elles n'étaient que modérées et n'intéressant que quelques rares tubes dans les deux autres cas. Enfin, elles n'affectaient que des zones limitées du rein.

Une constatation intéressante infirmant la théorie enzymatique a été faite par MONASTERIO : Dans 3 cas sur 4, sur le fragment rénal prélevé par ponction-biopsie, il a été pratiqué la réaction de GOMORI à la recherche de la phosphatase alcaline. Cette réaction a été positive aussi bien sur les cellules des tubes normaux que sur celle d'une grande partie des tubes dilatés.

Mais on a objecté que la réaction de GOMORI est sans valeur pour opposer la lésion anatomique à l'anomalie enzymatique. Ce ne serait pas les phosphatases mais la glucose-6-phosphatase, révélée histo-chimiquement dans le laboratoire des CORI, qui interviendrait

dans la résorption tubulaire du glucose (REUBI).

Mais ,en définitive, l'avis personnel de T.G. CORI est que :

- La présence de glucose-6-Phosphatase dans les tubes proximaux est loin d'être prouvée ;

- La réaction de GOMORI positive, telle que la présente MONASTERIO, ne s'accorde pas avec la théorie phosphorylante-déphosphorylante de la réabsorption tubulaire du glucose.

Il faut noter que des examens anatomopathologiques, dont une ponction-biopsie, pratiqués par REUBI, avaient montré l'absence de lésions tubulaires. De surcroît, de telles lésions devraient entraîner des troubles de la réabsorption des phosphates et des acides aminés. Ce qui n'est pas.

Les deux théories sont donc toujours face-à-face, avec des arguments de poids de part et d'autre. La pauvreté du nombre des examens anatomo-pathologiques, pauvreté découlant du fait de la bénignité de l'affection ; la difficulté de l'histochimie, n'ont pas encore permis de résoudre laquelle de ces deux théories l'emporte.

Les épreuves d'hyperglycémie provoquée par voie orale et par voie veineuse montrant dans trois cas de diabète rénal une courbe aplatie dans le premier cas et normale dans le second ; prouvant un trouble de [illegible] ; l'absorption intestinale probablement semblable à l'anomalie rénale ; sont un argument récent en faveur de la théorie enzymatique (DEBRE, ROYER & LESTRADET).

ETUDE CLINIQUE DU DIABETE RENAL

Les termes synonymes de "glycosurie négligeable" de "diabète innocens" etc... rendent bien compte de la discrétion de la symptomatologie. Un seul symptôme : la glycosurie.

Cette glycosurie découverte à l'occasion d'un examen systématique, ou au cours d'une maladie intercurrente (et des erreurs d'interprétation risquent dêtre commises) présente des caractères particuliers :

I) - Glycosurie modérée classiquement, son taux oscillant entre I0 et 30 grs par 24 heures. Mais l'amplitude peut être variable = des chiffres bas, inférieurs à 2 grs. s'opposent à des quantités plus importantes.

77 et 83 grs. par 24 heures pour RATHERY
I00 grs. pour KNUD - FABER
I02 et II0 grs. chez deux malades de MARBLE

Deux malades du service atteignent 65 et 68 grs par 24 heures.

Voici l'ensemble de nos chiffres : 9. 4. 8. I5. I7. 9. I3 à 65, 6. 8. 7. 20. 30. 33 à 68. 35 en grs par 24 heures.

2) - Glycosurie permanente, constatée à jeun et de taux relativement fixe pendant le nycthémère. Elle est indépendante du régime alimentaire.

L'existence d'une glycosurie uniquement post-prandiale doit-elle faire éliminer le diabète rénal ? en principe non. Si, en effet, une pareille constatation peut se faire une fois sur 200 individus normaux (LYALL),

elle est parfois la conséquence d'un véritable diabète rénal que l'épreuve de clearance permet d'affirmer.

La restriction des hydrates de carbone ne la réduit pas et les doses usuelles d'insuline sont sans action (P.RAMBERT). Cependant les glycosuries intermittentes de KNUD-FABER seraient dues à la disparition du sucre dans l'urine sous l'action du jeûne.

Enfin pour certains auteurs (ALLEN, CASTEX) un régime hyper-sucré la ferait disparaître ?.

3 - Absence d'hyperglycémie : Le diabète rénal est par définition orthoglycémique ou même hypoglycémique, c'est à dire que le taux de la glycémie mesurée à jeun doit se maintenir égal ou inférieur au taux physiologique. A titre d'exemple voici les glycémies (à jeun ou non) de nos I6 malades : 0,90. 0,87, 0,90, 0,95, I,06, 0,72, 0,85, I,03, 0,90, I,07, 0,93, I,02, I,I0, I,I7, I,I0.

4 - Enfin cette glycosurie ne s'accompagne d'aucun trouble de métabolisme des glucides. L'emploi facile de l'épreuve d'hyperglycémie provoquée met sans difficulté ce fait en évidence.

"Cest le quatrième signe cardinal de la maladie, écrivent MM. BERNHEIM, FRANCOIS et COLL. L'épreuve d'hypeglycémie provoquée doit être normale à 50 grammes le sujet se comportant comme un individu non diabètique. La dénivélation ne dépasse pas 0,30 à 0,40 grs. et le taux de la glycémie revient à la normale en deux heures avec l'hypoglycémie réactionnelle à la troisième heure. JOSLIN considère comme des diabètes rénaux, les cas où la flèche d'hyperglycémie ne dépasse pas I,60 grs ; MARBLE, moins absolu, admet des flèches de I,70 grs..

Actuellement, à cette épreuve d'hyperglycémie provoquée par voie buccale, on a substitué celle par voie intraveineuse (0,50 grs. de glucose par Kg. de poids) qui ne fait pas intervenir l'absorption intestinale et qui est plus précise".

Quelle est notre position dans le service ?

La pratique de l'épreuve avec administration de glucose par voie intraveineuse ne nous semble pas cliniquement supérieure. Nous avons été stricts dans l'établissement des dossiers, ne retenant que les sujets dont la flèche d'hyperglycémie ne dépassait pas 0,60 grs. (entre glycémie à jeun et le taux le plus fort obtenu par l'épreuve), et dont le taux revenait à la normale au moins de deux heures appès absorption de 50 grammes de glucose.

Cette prise de position stricte coupe court à toute discussion sur les taux limites de l'épreuve : en pratique, toutefois, notre opinion est plus nuancée.

Très intéressante également nous a semblé l'étude de l'effet STAUB ; alors que chez le diabètique vrai, l'absorption d'une seconde dose de glucose entraine une flèche d'hyperglycémie encore plus élevée que la première, chez le sujet normal et le diabètique rénal cette seconde flèche est moins élevée du fait de la mobilisation de l'insuline déjà mise à l'oeuvre. L'effet STAUB élimine les facteurs personnels : poids, taille, réaction individuelle et rapidité d'absorption intestinale.

Enfin pour être complet, citons les travaux de FINLAY et RABINOVITCH, LADO et RICHARDSON, montrant que chez de tels malades, l'ingestion du glucose détermine une élévation du quotient respiratoire et un abaissement

du phosphore sanguin. De même l'adrénaline provoque une hyperglycémie, la sensibilité à l'insuline est normale.(P. RAMBERT).

Le métabolisme des glucides est normal.

5) - Enfin l'absence de signe clinique de diabète sucré constitue le dernier caractère de l'affection. C'est très exceptionnellement que certains auteurs (MARBLE) ont signalé qu'une glycosurie importante avait parfois entrainé de la polyurie, à l'origine elle-même d'une polydypsie. Le malade peut également, en pareil cas, se plaindre de petits malaises, de type hypoglycémique, avec cétonurie.

"En cas de jeûne, écrit REUBI, ou de dénutrition, on observe parfois de l'acétonurie ; la présence d'acétone dans les urines, bien que peu fréquente, n'est pas exceptionnelle et ne doit jamais empêcher de poser un diagnostic correct".

Les épreuves simples que nous venons de passer en revue permettent d'authentifier le diabète rénal avec une certitude quasi absolue. Elles sont, en général, suffisantes et le praticien ne pousse pas plus loin les investigations biologiques.

Nous allons énumérer maintenant les diverses méthodes d'exploration qui ont été proposées.

I) - Les épreuves à visées diagnostiques différentielles.

A - Elles permettent d'éliminer les glycosuries qui ne doivent pas être rapportées au diabète rénal tel que nous l'avons défini mais à une anomalie rénale plus complexe (problème que nous envisagerons plus loin) ou d'ordre tout différent :

a) - l'intégrité de la valeur fonctionnelle

du rein sera affirmée sur la recherche de l'albuminurie, le compte d'ADDIS, l'azotémie, les clearances au mannitol (filtration glomérulaire) et à l'acide para-amino-hippurique (fonction tubulaire)

b) - les anomalies plus complexes seront dépistées par la mesure de calciurie, phosphatémie, amino-acidurie.

B - Les mellituries étrangères à la glycosurie, que la liqueur de FEHLING ne saurait dissocier, seront vite dépistées par une méthode simple : l'usage des bandelettes Clinitest. Plus rigoureuses mais beaucoup plus difficiles à réaliser sont la constitution d'une øsazone et la mesure de son point de fusion, la spectroscopie, la chromatographie sur papier.

C - Quant à l'élimination du diabète sucré, seul vrai problème par sa fréquence et sa gravité, elle a été faite par un élément majeur du diagnostic positif : l'épreuve d'hyperglycémie provoquée. A ce titre signalons que, lors d'une observation de glycosurie avec glycémie normale ou subnormale, on peut être en présence d'une courbe d'hyperglycémie soit de type paradiabètique (élévation non proportionnelle au taux de glucose ingéré), soit de type diabètique (élévation proportionnelle).

Quant au "tape-test" de DOYLE avec papier à la glucose-oxydase (test cutané au glucose, négatif dans le diabète rénal) et au test de CONN à la cortisone, qui sensibilise les troubles de la glycorégulation, nous les citons sans les préconiser.

II - Certaines épreuves permettent une étude plus finie du diabète rénal. Elles ont été à la base du démembrement du syndrôme. Leur application en clinique ne nous semble

pas souhaitable, du fait de leur complexité.

a) - l'épreuve de GOVAERTS, qui permet le calcul de la T m G.

b) - la méthode de perfusion de AZERAD et ABBOU, qui permet l'étude du seuil rénal et l'apparition de la glycosurie. La technique est voisine.

LES PROBLEMES ACTUELS POSES PAR LE DIABETE RENAL

I) - L'IDENTIFICATION DES DIVERSES FORMES

Le démembrement du syndrome ne nous retiendra pas. Il repose sur la mesure des trois seuils que nous avons définispar l'épreuve de GOVAERTS et l'épreuve de AZRAD et ABBOU.

Nous avons déjà décrit ces diverses formes dans un chapitre précédent :

- le diabète rénal vrai ou "type A" de REUBI,
- le pseudo-diabète rénal ou "type B" de REUBI,
- et la forme décrite par CHAPTAL et collaborateurs.

II) - LE DIABETE RENAL ET LES TUBULO-PATHIES PLUS COMPLEXES:

L'accord n'est pas réalisé sur l'interprétation entre glycosuries rénales orthoglycémiques et autres "fuites" rénales pathologiques. Les éléments en cause sont toujours de petites molécules filtrables du plasma, essentiellement représentées par le phosphore, les acides aminés accessoirement par la cystine, rencontrés isolément ou conjointement dans l'urine de manière excessive.

1° - La déperdition anormale du phosphore associée à celle du glucose a été décrite en 1948 par LIEURE et BLOCH-MICHEL sous le nom de "Diabète rénal phosphoglucidique" de l'adulte. L'affection se traduit par une asthénie majeure, ostéoporose diffuse feuilletée avec fissures de LOOSER MILKMANN, fibrillations musculaires et évolution fatale rapide. Des études anatomiques semblent montrer la réalité des lésions histologiques spécifiques ou non, qui éloignent ce syndrome du diabète rénal vrai.

2° - L'aminoacidurie associée au diabète rénal a été signalée par JUILLARD ET COLLABORATEURS en 1954. Le tableau clinique est pauvre : il s'agit d'un enfant présentant une croissance normale sans rachitisme (glycosurie et aminoacidurie familiale).

3° - Le syndrome de TONI-DEBRE-FRANCONI constitue la plus complexe des tubulopathies associant glycosurie rénale Normoglycémique, hyperphosphaturie avec hypophosphorémie, hyperaminoacidurie globale. Le tableau clinique est assez impressionnant avec le nanisme précoce, rachitisme ostéomalacique, polydypsie ; l'absence de traitement efficace et les anomalies contingentes mais fréquentes (cystinoses, pyurie, troubles de la valeur fonctionnelle rénale) achèvent de différencier le syndrome de TONI-DEBRE-FRANCONI du diabète rénal pur.

Toutefois, certains auteurs admettent la similitude des deux affections : REUBI parle de formes de passage ou de transition, Mlle PIGNEY, dans sa thèse inspirée par JUSTIN, BESANCON et COLL admet qu'il s'agit d'une tubulopathie proximale plus ou moins complexe dont certains termes peuvent rester latents et en rapport avec une altération de l'activité hexokinasique.

4° - Les autres glycosuries rénales s'intègrent dans des tableaux cliniques complexes dont elles ne représentent qu'un terme et non plus le syndrome essentiel : maladies de Wilson, néphropathies toxiques, voire diabète rénal gravidique amélioré selon certains auteurs par la progestérone.

III) - LES RELATIONS ENTRE DIABETE RENAL ET DIABETE SUCRE :

Elles sont beaucoup plus intéressantes de façon pratique, étant donné la fréquence et la gravité de cette dernière affection. Le problème nous retiendra à plusieurs titres :

1° - Le niveau des seuils d'apparition et de saturation glycémiques de la glycosurie varie selon les auteurs:

- Pour DENIL, il reste au cours de tout diabète sucré une diminution du pouvoir de réabsorption du néphron vis à vis du glucose c'est-à-dire un diabète rénal avec TmG abaissé.

- Pour GOVAERTS, SMITH, au contraire, le seuil d'apparition de la glycosurie est plus élevé chez le diabètique. que chez le normal, comme si les tubules s'adaptaient au surcroît de travail qui leur est demandé à condition que le rein soit intact.

Chez le diabètique ancien où le rein est lésé par angiosclérose ou néphrite interstitielle, l'inverse se produit et VERLEAN a bien mis l'accent sur l'apparence trompeuse d'amélioration de la glycosurie qui diminue, alors que la glycémie augmente.

Si le rein est insuffisant lorsque le diabète sucré s'installe, le seuil ne s'élève pas et la glycosurie reste, même pour des glycémies peu élevées au dessus de la normale. Cette parenthèse sur la participation générale du rein au cours du diabète sucré étant fermée, nous devons signaler les problèmes posés par l'association d'un diabète rénal antécédent et d'un diabète vrai. CAMELIN (thèse de BERTHARION) a insisté sur la glycosurie irréductible qui apparaît alors et sur les difficultés que l'on rencontre à faire les taux d'insuline nécessaires à la réduction du diabète sans risque d'accidents hypoglycémiques qui surviennent malgré une glycosurie voisine de 100 grammes par 24 heures. Dans nombre d'observations, le facteur rénal du diabète vrai n'étant pas antérieurement signalé, il est difficile de se faire une opinion sur sa précision ou sa participation à la glycosurie diabétique.

2° - Les relations étiologiques entre diabète rénal et diabète vrai n'ont jamais été tirées au clair. Deux manières de voir s'opposent :

- pour certains les deux affections sont complètement étrangères et n'ont aucun lien de parenté. Divers arguments appuient cette théorie ; la transformation du diabète rénal en diabète vrai n'a jamais été notée dans les statistiques de GOLDBERG (thèse 1933) de ROBBERS et RUMELIN (1953) ; la proportion de diabètes vrais survenant chez les glycosuriques

rénaux n'est pas supérieure à celle notée dans une population quelconque (JOSLIN-RUBI); le diabète rénal participe à des malformations anatomiques tubulaires totalement étrangères aux troubles de la glycorégulation. Pour LAMBERT, les rapports ne sont plus de simples coïncidences. HJARNE, HALST ne note aucun rapport génétique entre les deux affections (le diabète rénal se transmet sur le mode dominant, le diabète vrai sur le mode récessif). Les formes transformées ne seraient pour HAMBURGER que des états pré-diabétiques mal dominés d'emblée.

- d'autres auteurs et surtout les travaux modernes à l'Ecole parisienne (BOULIN, DEUIL), admettent une parenté des deux affections, il faut reconnaître que certains des arguments invoqués sont troublants : 34% des diabétiques rénaux ont des antécédents familiaux de diabète sucré. LABBE avait déjà noté cette singularité.

Le mécanisme interne du diabète sucré serait lié à un trouble du passage du glucose vers le milieu intracellulaire comme celui du diabète rénal à un trouble du passage transcellulaire du glucose au niveau du tube contourné. Ce mécanisme connu ne permet pas d'opposer les troubles du métabolisme sucré aux troubles de la réabsorption tubulaire d'une manière absolue.

Dans un article récent, I. PAVEL, R. PIEPTA et D. COVANOV de Bucarest affirment plus que la "parenté" entre les deux états, mais le fait que le diabète rénal doit être considéré comme un état "pré-diabétique" pouvant évoluer longtemps comme un diabète rénal "innocens", mais parfois avec des poussées évolutives épisodiques, reversibles, de diabète sucré dû soit à l'exaltation de la sécrétion hypophysaire, soit à la diminution épisodique de la sécrétion de l'endopancréas. De cette thèse découle une attitude thérapeutique prophylactique. BOULIN, enfin, conclut : "cette théorie si claire, si didactique (d'opposer les deux états) se heurte malheureusement à tant de faits qu'il n'est pas possible d'accepter sans ...

protestation cette équation, qui assimile le diabète rénal de l'homme à la glucosurie rénale que provoque chez l'animal l'injection de phloridzine.

PRONOSTIC DU DIABETE RENAL - EVOLUTION

Le problème est certes bien différent si l'on admet ou non la parenté et les liens avec le diabète sucré.

Dans un cas, infirmité sans conséquence.

Dans l'autre, le diabète rénal devient une affection à surveiller toute la vie par crainte de sa transformation redoutable vu les complications immédiates ou tardives possibles. DEUIL et LAGRUE préconisent le classement à ce titre du diabète rénal en deux groupes :

- celui où la glycosurie rénale est en relations avec une tubulopathie plus ou moins complexe, et latente,
- celui où il procède d'un trouble du métabolisme sucré dans le cadre du diabète vrai.

Le plus souvent l'évolution est nulle, il s'agit d'un processus fixe immuable. La disparition signalée par de nombreux auteurs est peut être due à l'augmentation des seuils du fait de la sénéscence. Sur nos 15 malades, 10 ont été surveillés de nombreuses années (respectivement 1 an, 2 ans, 3 ans : 2 cas (5 ans, 7 ans, 8 ans, 12 ans et 15 ans), et jamais d'évolution ou de passage au diabète n'a été noté.

Les incertitudes actuelles nous obligent cependant à adopter une ligne de conduite.

LE TRAITEMENT DU DIABETE RENAL

Aucun principe actif ne peut augmenter la réabsorption du glucose. Les essais de diverses drogues (glutathion, lactoflavine, et doca), se sont soldés par des échecs.

Seule, la progestérone semble capable de réduire dans une certaine mesure le diabète rénal gravidique, mais cette affection paraît fort différente du diabète rénal classique.

Les seules prescriptions seront d'ordre diététique. Il faut se garder de l'insuline cause d'accidents hypoglycémiques ici majeurs, de même que du régime aglucidique strict. Le malade, rassuré et tranquillisé, recevra une alimentation normale que l'on prendra soin de répartir dans la journée surtout en ce qui concerne les glucides, afin d'éviter aussi bien l'hyperglycémie, qui augmente les pertes urinaires que l'hypoglycémie génératrice des seuls troubles fonctionnels possibles. La surveillance au long cours s'établira de façon simple en prévenant le malade des signes d'alarme du diabète vrai, qui doivent entrainer un examen immédiat. Sinon en le convoquant régulièrement tous les ans, ce qui peut être simple dans la plupart des cas, si le médecin du travail prévenu fait pratiquer lors de l'examen systématique une glycémie et glycosurie.

LES PERSPECTIVES D'AVENIR

concernant la connaissance du diabète rénal reposent peu sur les données statistiques, car celles dont on dispose déjà sont discordantes quant à la gravité du syndrome, beaucoup plus sur les études théoriques et expérimentales. Les progrès de l'enzymologie, la pratique plus fréquente de la ponction-biopsie du rein offrent des bases de travail. L'association des deux méthodes avec études enzymatiques directes se heurte à la disproportion entre la bénignité du diabète rénal, notion qu'il faut, à notre sens, malgré tout conserver, et la difficulté des examens à pratiquer pour son étude complète. Cette difficulté qui freine la plupart des auteurs ne permettra peut être pas d'éclaircir très vite les passionnants problèmes physiopathologiques et pathogéniques du diabète rénal.

OBSERVATIONS

Po ..... CLAUDE, jeune homme de 23 ans, voulant entrer dans les sapeurs-pompiers est envoyé pour glycosurie découverte à la visite d'incorporation. Pas d'antécédent héréditaire ou collatéral. Dans les antécédents personnels, on retrouve un épisode dysentérique pendant le service militaire, une albuminurie à la visite médicale du service militaire, non retrouvée depuis. L'examen clinique est entièrement négatif, il n'existe pas de signe fonctionnel.

Les examens : - Glycosurie / litre 13 grs
- Glycosurie / 24 heures 9 grs
- Diurèse / 24 heures autour de 1 litre
- Glycémie = 0,83 - 0,91 - 1,05 - 0,82

Hyperglycémie provoquée :
- T 0,91
- I 1,19
- 2 0,87
- 3 0,79
- 4 0,69

La flèche est à 0,28.

Hypoglycémie provoquée :
- T I,05
- I 0,62
- 2 0,54
- 3 0,32
- 4 0,69

La flèche est à 0, 73

Albuminurie = 0

En conclusion, microdiabète rénal avec épreuves d'hyperglycémie et d'hypoglycémie très basse, découvert en 1958.

Pas de traitement instauré.

BEN Yo ..... Mohamed , Jeune homme de 24 ans, manoeuvre, dépisté à la médecine du travail en 1962. Pas d'antédédent particulier, pas de signe fonctionnel, l'examen clinique est négatif.

Les examens : -Glycosurie / litre 39 grs 8,10 grs
-Glycosurie /24 heures 4,70 grs 4,80 grs
-Diurèse / 24 heures 1 litre environ

A noter qu'à jeun, pendant 4 jours successifs, la glycosurie a été alternativement positive et négative.

-Glycémie 0,87 grs 0,87 grs

Hyperglycémie provoquée : - T 0,87
- I I,29
- 2 I,54
- 3 I,28
- 4 0,91

La flèche est à 0,67

Hypoglycémie provoquée : - T 0,87
- I 0,73
- 2 0,58
- 3 0,32
- 4 0,35

La flèche est à 0,55

Sort avec un régime large.

NO ..... Gérard, Homme de 28 ans, dépisté par l'examen systématique d'incorporation militaire à l'âge de 20 ans, envoyé dans le service à la demande du bureau qui désire l'embaucher.

Aucun antécédent héréditaire ou particulier.

A la visite d'incorporation militaire en 1952, une glycosurie à 7 grs, avec une glycémie normale est constatée. Le jeune homme est incorporé puis suivi après son service militaire : Glycosurie à éclipse surveillée pendant 8 ans.

L'état général est excellent, l'examen clinique négatif, il n'existe pas de signe fonctionnel .

Les examens :	- Glycosurie	/ litre	7,6 g.
	- Glycosurie	/ 24 heures	15 g.
	- Diurèse	/ 24 heures	2 litres
	- Glycémies		1 g. 0,81 g.

Hyperglycémie provoquée :	- T	1 g./ Litre
	- I	1, 32
	- 2	1, 40
	- 3	1, 37
	- 4	1, 20

Flèche à 0,40

Hypoglycémie provoquée :	- T	0,81
	- I	0,89
	- 2	0,76
	- 3	0,54
	- 4	0,50

Flèche à 0,31.

Il n'existe pas d'albumine.

Un régime pauvre en glucides avait été institué.

QU ..... Lucien, agent C.R.S. de 30 ans, porteur d'une glycosurie dépistée à l'âge de 27 ans par un examen systématique de la police; Pas d'antécédent héréditaire ou collatéral . Du point de vue personnel : Séjour en Algérie avec épisode dysentérique à l'âge de 29 ans.
L'histoire clinique : Découverte d'une glycosurie en 1953, hospitalisé dans le service.

Les examens : - Glycémie 0,78
- Glycosurie 12,60 g./1.000
- Diurèse 1 litre

Hyperglycémie provoquée : - T 1,10
- 1 1,12
- 2 1,29
- 3 0,64

Flèche à 0,19

Hypoglycémie provoquée : - T 1,20
- I 0,30
- 2 0,68
- 3 0,90
- 4 0,98

Flèche à 0,90

Nouveau séjour en 1955 à la suite de l'épisode dysentérique :

Examens : - Glycémie 1,05
- Glycosurie 16,20 g. /1.000

Hyperglycémie provoquée : - T 0,87
- I I,16
- 2 I,03
- 3 0,87
- 4 0,85

Flèche à 0, 29

Hypoglycémie provoquée : - T 0,92
- I 0,98
- 2 0,87
- 3 0,68
- 4 0,43

Flèche à 0,49

En 1956, à la consultation :

- Glycémie 0,91
- Glycosurie 20,50 g/I.000 17 g/24 heures
- Albuminurie 0

PR .....Antoine, Homme de 30 ans, serrurier, chez qui un examen systématique de médecine du travail dépiste une glycosurie qui fut retrouvée dans le service lors d'un séjour pour congestion pulmonaire. Pas d'antécédent héréditaire ou collatéral. Du point de vue personnel, dysentérie bacillaire (Viet-Nam) à l'âge de 22 ans ; éthylisme avec tests hépatiques perturbés et foie débordant de 3 travers de doigt.

Les examens : - Glycosurie /litre 9 g.
- Glycosurie /24 heures 9 g.
- Diurèse 1 litre
- Glycémies 1,14 1,02

Hyperglycémie provoquée : - T 1,02
- I 1,38
- 2 1,30
- 3 1,11
- 4 0,98

Flèche à 0,36.

Albuminurie : 0

Petit diabète rénal devenu rapidement aglycosurique avec un régime sans sucre.

BE ..... Roger, Homme de 35 ans, chauffeur livreur, dépisté par la médecine du Travail.

Dans les antécédents héréditaires, on note une grand'mère diabétique (diabète sucré).

Du point de vue personnel : une pneumonie ancienne.

Histoire clinique : Découverte en 1956, à l'âge de 33 ans et pour la première fois d'une glycosurie retrouvée à une visite suivante, 6 mois après. A la première visite, le malade avait noté une polydypsie. Un médecin impose à ce malade un régime strict associé à des sulfamides hypoglycémiant.

La glycosurie passe de 65 g à 13 g/24 heures.

Le "Malade" se plaint d'incidents hypoglycémiques.

Une Glycémie enfin pratiquée se révèle à 0,56/I 000.

Les examens : - Glycosurie /Litre 46 g.
- Glycosurie /24 heures 65 g. 13 g. 32 g. 57 g.
- Diurèse /24 heures 1 à 2 litres
- Glycémies 0,56 0,81

Hyperglycémie provoquée : - T 0,81
- I 1,19
- 2 1,03
- 3 0,87
- 4 0,76

Flèche à 0,38

Albuminurie : 0

Urée : 0,50

Conclusions : Diabète rénal suivi depuis 2 ans ayant présenté quelques troubles fonctionnels liés à l'emploi de sulfamides hypoglycémiants et au régime strict abusif.

PA ..... Daniel, Homme de 35 ans présentant une glycosurie dépistée à l'âge de 34 ans par le centre de transfusion et surveillé depuis un an.

Pas d'antécédents.

L'examen clinique est négatif, il n'existe pas de signe fonctionnel.

Les examens : - Glycosurie / litre 6,8
- Glycosurie / 24 heures 6,8
- Diurèse / 24 heures 1 litre
- Glycémie 0,85

Hyperglycémie provoquée : - T 0,85
- I 1,22
- 2 0,78
- 3 0,69
- 4 0,61

Flèche 0,37

Albuminurie : 0

Pas de traitement, vie normale.

OR .... Modeste : Homme de 37 ans aux antécédents chargés :
Marche à trois ans.
Maladies d'enfance
Ajourné au Service militaire pour faiblesse de constitution.
Tuberculose abortive.

Histoire clinique : Entre dans le service pour asthénie, anorexie, amaigrissement, anémie à 3.750.000. On parle de "Patraquerie bacillaire". (Calcifications pulmonaires).

Les examens :

- Une glycosurie intermittente est constatée au lit du malade et ne sera plus retrouvée.

- Glycémies 1,I6 grs 0,90 grs.

Hyperglycémie provoquée :

- T 0,90
- I I;5I
- 2 I,53
- 3 0,74
- 4 0,72

Flèche 0,63

Albuminurie : 0

Conclusion : Glycosurie intermittente avec glycémie à I,I6/I.000 et épreuve d'hyperglycémie provoquée normale.

DE... Léon, Homme de 35 ans, manoeuvre, chez lequel les examen de médecine du travail ont dépisté une glycosurie en I950 à l'âge de 23 ans, puis toutes les années, jusqu'en I962, sauf en I958.

Les antécédents héréditaires sont du plus haut intérêt, révélant un frère, une nièce et une fille atteints de diabète rénal.

Les antécédents personnels objectivent un ictère viral en I953 ayant laissé un état "d'hépatisme" sequellaire.

L'examen clinique est négatif, l'état général est bon.

Les Examens

- Glycosurie/Litre 3,60 g
- Glycosurie/24 heures 7,2 g
- Diurèse/24 heures 2 litres
- Glycémies I g I,04 g 0,88 g

Hyperglycémie provoquée

- T	0,88
- I	I,26
- 2	0,89
- 3	0,64
- 4	0,66

Flèche à 0,38

Albuminurie : 0

Conclusions : Diabète rénal, avec antécédents héréditaires et collatéraux de diabète rénal, suivi depuis 12 ans sans évolution et sans retentissement (F.O. : normal, pas de troubles circulatoires).

AU .... René, Homme de 42 ans, menuisier, porteur d'un diabète rénal découvert par un examen systématique, en I945 et surveillé pendant 7 ans.

Parmi les antécédents, notons que le père a présenté pendant un an du sucre dans les urines.

Du point de vue personnel : Allergie à la pénicilline.

Histoire clinique consiste en une glycosurie découverte par un examen systématique et jamais réduite par le régime diabètique.

L'examen clinique est négatif, pas de signes fonctionnels.

Les examens

- Glycosurie non chiffrée
- Glycémies 0,60 g 1,20g 0,90 g
- Diurèse / 24 heures 1200

Hyperglycémie provoquée

- T	0,90
- I	I,I0
- 2	I,35

- 3	1,20
- 4	0,80
Flèche	0,45

Hypoglycémie provoquée

- T	0,70
- I	I,60
- 2	0,40
- 3	0,57
- 4	0,70
Flèche	à 0,30

Albuninerie : 0

BO..... Albert, Homme de 47 ans, chez lequel un examen systématique a dépisté une glycosurie à 6 grs/ 24 heures, avec glycémie normale à l'âge de 44 ans. Le malade a été intempestivement traité par régime plus sulfamides hypoglycémiants, entrainnnt la disparition de la glycosurie. Surveillé pendant 3 ans.

L'examen clinique est négatif, pas de troubles fonctionnels.

Hyperglycémie provoquée

- T	I,07
- I	I,4I
- 2	I,35
- 3	I,04
- 4	0,94
Flèche à	0,34

Albuminurie : 0

CH.... Jeanne, Infirmière, Glycosurie avec glycémie normale dépistée par examen systématique.

Examens

- Glycosurie / Litre 5,30
- Glycémies 0,8I g I,I5 g I,04 g I,02 g

Hyperglycémie provoquée

- T I,04
- I I,50
- 2 I,30
- 3 0,60
- 4 0,80

Flèche à 0,46

Hypoglycémie provoquée

- T I,02
- I 0,97
- 2 0,78
- 3 0,72
- 4 0,70

Flèche à 0,32

Albuminurie : 0

G.... Claudette, jeune femme de 22 ans chez laquelle un diabète rénal a été dépisté par examen systématique à l'âge de 7 ans, suivie depuis I5 ans.

Les antécédents héréditaires sont importants : Père et Grand'mère maternelle présentent un diabète sucré.

Du point de vue personnel : un eczema

Rentre dans le service "inventaire" au cours d'une grossesse (6° mois)

Examens

- Glycosurie / Litre I6,7
- Glycosurie / 24 heures I6,7
- Diurèse / 24 heures 1 litre
- Glycémies 0,78 g 0,68 g 0,8I g

Hyperglycémie provoquée

- T 0,78
- I I,4I
- 2 I,46
- 3 I,46
- 4 I,28

Flèche à 0,68

Hypoglycémie provoquée

- T 0,8I
- I 0,78
- 2 0,52
- 3 0,6I
- 4 0,65

Flèche à 0,29

Conclusions : Chez cette jeune femme porteuse d'une glycosurie retrouvée depuis I5 ans, glycosurie qui est montée jusqu'à 30 g / 24 heures, l'hyperglycémie provoquée donne une différentielle de 0,68, sans hypoglycémie réactionnelle Pour BOULIN, elle est nettement négative. Mise au régime.

GR.... Marie, femme de 40 ans, chez laquelle une glycosurie orthoglycémique a été découverte à l'âge de 35 ans au cours d'un bilan systématique de grossesse, suivie depuis 5 ans.

Parmi les antécédents héréditaires , signalons le père, diabètique gras.

Parmi les antécédents particuliers, notons une scarlatine avec un peu d'albuminurie. Et en I959 la mise au monde d'un enfant macéré de 4.500 g associé à un hydramnios;

Les Examens

- Glycosuries / 24 heures 68 g 33 g 33 g
- Diurèse / 24 heures 1 litre
- Glycémies I,33 g I,24 g I,2o g I,I7 g
  0, 65 g

Hyperglycémie provoquée

- T 0,65
- I 0,72
- 2 0,98
- 3 I,30
- 4 I,IO

Flèche à 0,68

Notons que la malade se plaint de soif vive, de quelques accidents hypoglycémiques liés au régime et à l'emploi de sulfamides hypoglycémiants.

Présence d'acétone dans les urines.

Albuminurie : 0

BA ..... Antoinette, femme de 77 ans, chez laquelle un diabète rénal est mis en évidence par un bilan pré-opératoire (lithiase du cholédoque).

Les examens

- Glycémie I,I7 grs
- Glycosurie 35/I.000

Albuminurie : 0

LE...., Jeune homme de I8 ans, chez lequel un examen systématique mit en évidence un diabète rénal, surveillé depuis 5 ans.

Les Examens

- Glycosurie / 24 heures — Intermittente, nulle depuis 5 ans
- Diurèse — I litre

Hyperglycémie provoquée

- Normale

Albuminurie : 0

Traitement : Rien.

-=-=-=-=-=-

THESE SOUTENUE PAR M. B A U D I N LOUIS

CONCLUSIONS

1) - Le diabète rénal est une affection rare à laquelle les épreuves biologiques actuelles et les connaissances nouvelles de la Physiopathologie du néphron affectent une autonomie certaine.

2) - On entend généralement sous le vocable "DIABETE RENAL" diverses entités morbides dont le démembrement est en cours. Il faut réserver ce nom aux glycosuries survenant en l'absence dhyperglycémie à jeun, en l'absence de trouble de l'hyperglycémie provoquée et de lésions organiques rénales décelables par les épreuves fonctionnelles rénales habituelles.

3) - Ainsi défini, le diabète rénal nous semble lié à un trouble de la perméabilité celluläire vis-à-vis du glucose. Son pronostic est bénin, il s'agit d'une affection sans rapport avec le diabète sucré : nous n'avons jamais observé de transformation de diabète rénal en diabète sucré et les transformations signalées chez l'adulte, dans la littérature, sont exceptionnelles.

4) - Le traitement doit donc être réduit au minimum, exclure les sulfamides hypoglycémiants et l'insuline. Toutefois étant donnés certaines observations de la littérature, on doit prévenir le malade de ce trouble et lui conseiller une surveillance annuelle associant un dosage de la glycémie et de la glycosurie/24h, et une épreuve d'hyperglycémie provoquée tous les cinq ans.

Le Président de la Thèse :

Signé : Professeur GROIZAT

VU, le DOYEN :
Signé : H.HERMANN

Vu et permis d'imprimer
LYON, le 4 Juin 1963
Le Recteur, Président du
Conseil de l'Université,
Signé : P.LOUIS

B I B L I O G R A P H I E

I - ALLEN A.G. The kidney Medical and Surgical diseases 1 vol. GRUNE and Stratton, ed. NY I95I.

2 - AMBARD L. De la notion de seuil rénal. Arch. Mal. reins 4, 48-53, I929.

3 - AMBARD L. Le diabète et sa pathogénie. 1 vol. Masson ed. I936.

4 - AUBERT F. Quelques aspects de la fonction rénale au cours de la grossesse normale et des dysgravidies. Thèse LYON I954

5 - AZERAD et Coll. Association diabète vrai et diabète rénal. Bull. Mem. S.M.H.P., 7I, N°s 21-22, pp 803-8I2, I955.

6 - AZERAD et ABBOU E. Le diabète rénal. Encyclopédie Médico-chirurgicale, I0524 A 10.

7 - BERTHARION J. Contribution à l'étude de la part rénale dans les glycosuries. Thèse, LYON, I954.

8 - BLAND J.H. La glycosurie rénale ; revue de la littérature et relation de 4 cas. Ann. Int. Med. Sept. I948, 29, N° 3, 46I-468 (Biblio).

9 - BLOTNER H. et HYDE R.W. Etude sur le diabète sucré et la glycosurie passagère chez des sujets choisis et volontaires. New England J. Med. 9 déc. I943. 229, 885-892.

IO - BERNHEIM et COLL. Les mélliturie s non diabètiques de l'enfant. Presse Médicale, N° 63 p. 1278, I955.

11 - BERNHEIM M. FRANCOIS R. et Mme RUITTON - UGLIENGO
Le diabète rénal, Pédiatrie, tome XI, N° 2 p. 345. I956.

12 - BERNIER J.J. Le diabète rénal. France-Médicale, N°1 p. 17, Janvier I951.

13 - BOSSON S. Intérêt clinique de la clearance glomérulaire. Thèse - LYON I95I. (Biblio.)

14 - BOULIN R. Le diabète rénal. Rev. Méd. Fr. 6, 87, 1943.

15 - BOWMAN W. On the structure and use of the malpighian bodies of the kidney, with observations on the circulation through that gland. Phil. Trans. Roy. Soc. London. 57. I842.

16 - BRUSH. F.H. Renal glycosuria - Journ. Urol. 53, 362-364, I945.

17 - CAMBIER P. Application de la théorie de REHBERG à l'étude clinique des affections rénales et du diabète. Ann. Méd. 34, 360-381. I933 ; Ann. Med. 35, 196, 1934 ; Ann. Med. 35, 273, I934.

18 - CAMELIN A, ACCOYER P; GARNUNG H., DRULHON L.
Les états paradiabètiques aglycosuriques. Presse Méd. 5, 54-55, I948.

19 - CHABANIER H. LOBO-ONELL C. Exploration fonctionnelle des reins. 1 voL.,Masson, éd. I930.

20 - CHAPTAL.J. Etude sur le diabète rénal chez l'enfant Arch. Franç. de pédiatrie I954. N° 3. II

21 - CREYSSEL R., BERTHARION J. et CAMELIN A. Le diabète rénal et la participation rénale dans les glycosuries diabètiques de l'adulte. Revue Lyonnaise de Médecine p. 4I5. Mai I955.

22 - CORCORAN A.C. Rénal glycosuria. Clev. Clin. Quart 15, I86, I948.

23 - CORCORAN A.C., DUSTAN H. PAGE J.H. Functionnal patterns in renal diseases. Ann. int. Med, 28, 260, I948.

24 - CORCORAN A.C., DUSTAN H., PAGE J.H. Tubular reabsorption of glucose Ann. Rev. Physiol., 14, 333' , 1952.

25 - CROIZAT P., CREYSSEL R. BOSSON P. Intérêt de la méthode de GOVAERTS pour la détermination de la clearance glomérulaire. LYON Méd., I83, n° 9, 126-136,I950.

26 - CUSHNY A.R. The secretion of the urine. I vol. Longmans, Green and C° , ed. NY, I9I7.

27 - DEBRE R. Le syndrome de diabète rénal avec rachitisme ostéomalacique et troubles du développement chez l'enfant. 1 voL. DOIN, ed. I947.

28 - DENT C.E. Amino-Aciduria in FANCONI Syndrom : Study making extensive use of technics based on paper partition chromatography. Biochem, Journ. 41, 240-253, I947. The lancet, 2, 637,1946.

29 - DEUIL, LAGRUE et PIGNEY. Le diabète rénal. XXIIIe Congrès Français de Médecine 141-157. Revue du praticien XII, 12, pp. 1289-1290.

30 - DEWEES E.J. et LANGNER P.H. Jr. Glycosurie non diabètique ; étude pour suivie au moyen de test pour la tolérance du glucose. Am.J. Med. Sc. Oct.I942, 204, 491-495

31 - DRULHON L. Contribution à l'étude des états paradiabètiques. Thèse, Lyon, I947.

32 - FANCONI G. Der frühinfantile Nephrotish glückosuriche Zwergwuchs mit hypophosphatemischer Rachitis. Jahrb für Kinderheil, I47,299,I936.

33 - FANCONI G. Communication au 7° Congès international de pédiâtrie. La Havane I953.

34 - FARBER S.J., CORMAN N.J. EARLE P.D. Effet of diabetes and insuline on T m G and other renal functions. Communication to first Congress of Am. Physiol. Soc. 1 vol. N.Y. Univ. Press. I948. Analysé dans Am. Journ. Physiol. I55, 436, I948.

35 - FARBER S.J., BERGER, E.Y. EARLE P.D. Effect of diabetes and insuline on the maximum capacity of the renal tubules to reabserb glucose. Journ. Clin. Invest. XXX, 2, 125-129. I951.

36 - FRIEDMAN M. SELZER A. SUGARMAN J. et SOKOLOW M. Flux sanguin rénal, taux de la filtration glomérulaire et degré de réabsorption tubulaire du glucose dans la glycosurie rénale. Ann. J. med. Sc. Juill I942, 204, 22-29.

37 - LE GAC P. La glycosurie rénale . Journée Annuelle de diabètologie de l'Hôtel Dieu, 2ème année, I961, FLammarion ed.

38 - GOLDBERG R.L. Le diabète rénal - Thèse Paris I933.

39 - GOVAERTS P. Le fonctionnement du rein malade 1 vol. Masson ed. I936.

- Le mécanisme de l'élimination du glucose dans le diabète sucré et le diabète rénal. Revue Med. Suis. Rom. 7, 47, 1937.

- Influence de l'inégalité fonctionnelle des néphrons sur l'allure de l'excrétion rénale du glucose. Journ. Urol. 55, II0-II5, I949.

40 - GOVAERTS P. Interpretation physiologique des relations mathématiques existant entre le taux du glucose sanguin et le débit urinaire de cette substance. Act. Clin. Bel. V, 1, 1-13,1950.

- Physiopathology of glucose excretion by human kidney - Brit. Med. Journ. 4777, N° 6, I75-I79. I952.

4I - GOVAERTS P. CAMBIER P. Elimination comparée de la créatinine et du glucose chez les diabètiques. Act. Med. Scand. 83, 317, I934.

- Elimination maxima du glucose sous l'influence de la phloridzine. Bull. Acad. Roy. Med. Belg. V, 14, 226, 1934.

42 - GOVAERTS P., LAMBERT P.P. Pathogénie du diabète rénal (communication au 11° Congrès international de thérapeutique, Bruxelles.JUIN I949. in Act. Clin. Belg. IV, 5 341-370.

43 - GOVAERTS P. LAMBERT P.P., LEBRUN A, DE HEINZELIN de BRAUCOURT C. Mesure de la filtration glomérulaire chez l'Homme par l'injection intraveineuse de glucose. Bull. Ac. Roy. Med. Belg. XII, 6, 253-269, I948. (Biblio).

44 - GOVAERTS P. MULLER P. Considération sur le mécanisme de l'excrétion rénale du glucose Bull. Ac. Roy. Med. Belg. III, 11, 491, 1938.

45 - HAMBURGER J. , BARBIZET J. Recherches sur le diabète rénal. Bull. Mem. Soc. Med. Hop. PARIS. 46, 900-902. I948.

46 - HJARNE U. Etude de la glycosurie orthoglycémique en se référant particulièrement à son hérédité. Acta Med. Scand. I927. 67, 422.

47 - JEUNE et GAUTHIER : Glycosurie rénale à la période de début d'un diabète sucré. Pédiatrie XI, 2, p. 345, I956.

48 - KERLEAUX J. Contribution au diagnostic du diabète rénal . Thèse - LYON I95I. (Bibl.)

49 - LABBE M. LIVIERATOS R. Glycosurie et seuil rénal chez les diabètiques et non diabètiques. Ann. Med. 2, I938.

50 - LAGRUE G. Données récentes sur la physiopathologie du diabète rénal. Encycl. méd. Chirg. I962.

51 - LAMBERT PP. Le diabète rénal Gazette medicale de France, 59; p. 865, I952.

52 - LAMBERT P.P. LEBRUN J. , DE HEINZELIN de BRAUCOURT. C. Influence du glucoside de désoxycorticostérone sur la réabsorption tubulaire du glucose. Act. Clin. Belg. 3, 529, I948.

53 - LAMBERT P.P. TAGNON R., CORVILAIN J. ACTH et seuils d'excrétion du glucose. Journ. Urol. 57, 317, I951.

54 - LAMBERT P.P. TAGNON R. , CORVILAIN J., COERS C.
A propos de deux cas d'intoxication par le cyanure : Physiopathologie de leur glycosurie. Act. Clin. Belg. 5, 28, I950.

55 - LAMBERT P.P. TAGNON R., CORVILAIN, DE HEINZELIN de BRAUCOURT C. , BRUMEEL M. Hormone corticotrope hypophysaire et seuils d'excrétion du glucose. Act. Clin. Belg. 6, I07, I95I.

56 - LAMBERT P.P. , VAN KESSEL E., LE PLAT C. Etude sur l'élimination des phosphates inorganiques ches l'homme Act. Med. Scand. L X XIV, 4, 387-4I0, I947, (Bibl.)

57 - LIEVRE J.A. et BLOCH-MICHEL Le diabète rénal phosphoglucidique. Semaine des Hopitaux de PARIS, N° 26 p, I486, 30 avril I955.

58 - LIVIERETOS R. Le seuil rénal du glucose chez les diabètiques . - Thèse, PARIS, I936.

59 - LOWE K.G., MOODIE G. THOMPSON N.G. Glycosuria in acute tubular necrosis. Ann. Journ. Clin. Sc. 2, 13, I934.

60 - LUDWIG C. Nieren und Harnberaitung wagner's Handb. d. physiol. 2, 628, I844.

61 - LYALL A. Classification des cas de glycosurie. Quart. J. Med. Oct. I946, I5, 243-253.

62 - LYONNET B. Le diabète rénal - Lyon Médical N°44 1 - 11, I931.

63 - MARBLE Glycosurie rénale. Am. J. med. Sc. I932. I83, 8II.

64 - MARTIN E., ALPHONSE H. La glomérulosclerose diabètique, syndrome de Kimmelstiel et Wilson. Paris Med. 8, 364-368, I946.

65 - MONASTERIO G. Contribution à l'étude histologique et physiopathologique de la pathogènèse du Diabète Rénal Klim. Wschr. 15 av. I939. I8, 538-541.

66 - NIELSEN L. On the mécanism of glycosuria. Factors affecting the appearance and duration of glycosuria. Act. Med. Scand. (Supp) 130, 219-231, I948.

67 - NICHOLSON T. Effect of cyanhydrid on tubular reabsorption of glucose by the kidney in the dog. Biochem. Journ. 45, 112, 1949.

68 - PAVEL I. PIEPTA R. et D. COVANOV. Les relations entre le diabète rénal et le diabète sucré. Presse médicale 7, N° 13, p. 657. I963.

69 - PARAF A. Pathogénie du diabète rénal. Sem. Hop. PARIS 4, I5II-I5I2, I950.

70 - PIGNEY F. Diabète rénal et Diabète vrai. Thèse PARIS, I96I.

71 - PITTS R.F., THOMPSON D.D., BARRETT M.J. Significance of glemerular perfusion in relation to variability of filtration rate. Ann. J. Physiol. I67 546, I951.

72 - POULSSON L.T. Du mécanisme de l'élimination du sucre dans le diabète phlorizinique. Contribution à l'étude de la filtration réabsorption du rein. Journ. Physiol. 69, 411, I930.

RAMOND L. Diabète rénal - Presse médicale n° 38, p 767 I935.

73 - RATHERY F., FROMENT P. Le diabète rénal . Journ. Med. Fr. 8, I935.

74 - REHBERG P. B. Biochem. Journ. 20, 447-461, 1926.

75 - REUBI F. Le diabète rénal. Revue du praticien - Tome VII, N° 6, p. 607-609. I957.

76 - REUBI F. Recherches sur le diabète rénal . Helv. Med Act. , I7 (supp), 26, I950 -
Helv. Med. Act.; I7, 493, I950. -
Helv. Med. Act. , 18, 2, 69-83, I95I. Bibl.

77 - REUBI F. Examen histologique du rein par ponction-biopsie dans un cas de Diabète Rénal. Schweiz. Med. Wschr. I954, p.9I.

78 - REUBI F. Physiopathologie et Diagnostic du diabète rénal. Revue franç. et clin. biol. I956, 1, p. 575.

79 - RICHARDS A.N. Kidney function. Am. Journ. Med. Sc. 7, I63,I922.

- Urine formation in the amphibian kidney The HARVEY LECTURES I934-I935.

- Methods and results of direct investigations of the function of the kidney. 1 vol. WILLIAMS AND WILKINS. ed. Baltimore I929.

- Physiology of the kidney Bull. Acad. Med. New York 5, 14, I938.

80 - RAMBERT P. Encyclopédie médicale chirurgicale I8 II8 A I0.

8I - ROBBERS H et RUMELIN R. Le Diabète Rénal se transforme-t-il en diabète sucré. Deutsche M. Wochenschrift N° 39,pp. 1321-1325 I953.

82 - ROQUE et CHALIER. Le diabète rénal transitoire. Archive maladies digestives N° 12 p 662. I912.

83 - SHANNON J.A. The renal tubular réabsorption of glucose in the normal dog. Journ. clin. Invest. I4, 403, I935.

84 - SHANNON JA, FARBER S., TROAST L. The measurement of glucose Tm in the normal dog, Am. Journ. Physiolog I33, 752, I941.

85 - SHANNON J.A., FISCHER S. The renal tubular reabsorption of glucose inthe normal dog. Am. Jour. Physiol. 122, 765. I938.

86 - SHANNON J.A., SMITH. H.W. The excretion of insuline, xylose and urea by normal and phlorizined man. Journ. Clin.Inv.14, 393, I935.

87 - SMITH H.W. Lectures on the kidney 1 vol. Univ. Extens., Div. Kansas., LAWRENCE ed. I943.

- The physiology of the kidney 1 vol. Oxf. Univ. Press. NY.I947.

- The kidney structure and function in health and disease. 1 vol. Oxf. Univ. Press. NY I95I.

88 - SOULAIRAC J. , DESCLAUX H., TEYSSERE P. Etude histochimique de la phosphatase alcaline rénale. La régulation endocrinienne de la réabsorption tubulaire du glucose. Ann. Endocrin. IO; 535, I949.

89 - TERRENOIRE. Le diabète rénal - Thèse PARIS, I935.

90 - THOMAS H.M. Jr et SOUTHWORTH H. Seuil rénal du glucose ; observations cliniques sur le cas de glycosurie non diabètique (glycosurie rénale) Ann. int. Med. Av. I939, I2, I560-I575.

91 - TRAISSAC F.J. Le rein dans le diabète. Rapports aux journées du diabète Vals I952. Condensé dans Rev. LYON. Med. II; 7, 28,I953.

92 - VIBERT J. Contribution à l'étude de la cystinose. Thèse Lyon I952.

93 - WALKER A.M. , BOTT P.A., OLIVER J.; MAC DOWELL M. The collection and analysis of fluid from single nephrons of the mammalian kidney. Am. J. Physiol. 134, 580,I94I.

94 - WEARN J.T. Observations upon the composition of glomerular urine. Am. J. Physiol. 59, 490, I922.

95 - WEARN J.T., RICHARDS A.N. Observations on the composition of glomerular urine with particular reference to the problem of reabsorption in the renal tubules Am. J. Physiol. 7I,209,I924.

96 - WARTER J. METAIS P. et SACREZ A. Diabète rénal, maladie de l'absorption du glucose, diminution de la réabsorption tubulaire et de l'absorption intestinale du glucose. Strasbourg Med. Oct. I958. 9, N° 9, 734-743.

97 - ZIEGLER R. Contribution à l'étude du diabète rénal , LYON, I955, Thèse.

-:-:-:-:-:-:-:-

ERRATA

PAGE 2 : Lire à la 5° Ligne

"La réalité du syndrome tient à ce que, chez le sujet qui ne présente pas de trouble de la fonction glycorégulatrice, il est rare que la glycémie s'élève à plus de I,60 gr pour I000, quelle que soit la quantité d'hydrates de carbone ingérés : il n'y a donc jamais de glycosurie (car le "seuil rénal", nous le verrons, est voisin de I,60 gr pour I000) chez le sujet normal."

PAGE 34 :Lire à la I6° Ligne

"..., mais dont la capacité globale de réabsorption TmG était normale."

Au lieu de : Etait anormale.

PAGE 35 : Lire à la 30° Ligne

"Le seuil d'apparition était au dessous de la normale, respectivement de I,IO ; I,27 ; I,29 ; la TmG non modifiée ou presque, respectivement à 253, 275, 304."

PAGE 39 : Lire à la dernière ligne :

".... et une TmG normale au début s'effondrant rapidement SOUS épreuve de charge de glucose."

Au lieu de : SANS épreuve...

PAGE 41 : Lire à la I8° Ligne

"A l'intérieur de la cellule, en présence d'HEXOKINASE et de PHOSPHATASE ALCALINE, il est converti en Glucose-6-Phosphate, suivant la réaction :"

PAGE 43 : Intercaler entre la I4° et la I5° ligne, à la fin du 2° alinéa le titre de paragraphe :

"Cependant, écrit LAGRUE, un certain nombre d'observations viennent s'inscrire contre cette théorie :"

PAGE 56 : Lire à la 4° Ligne

"Pour LAMBERT, les rapports ne sont que de simples coïncidences."

au lieu de : ne sont plus de simples coïncidences.

T A B L E D E S M A T I E R E S

INTRODUCTION 1

PHYSIOPATHOLOGIE 9

PATHOGENIE 40

ETUDE CLINIQUE 47

PROBLEMES ACTUELS POSES PAR LE DIABETE RENAL 53

OBSERVATIONS 59

CONCLUSIONS 73

B I B L I O G R A P H I E